



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Nuevas estrategias terapéuticas en el  
tratamiento del cáncer de mama**

**New therapeutic strategies in breast  
cancer treatment**

**Autora:** Marina Melgosa Peña

**Directora:** Carolina Alonso González

**Santander, Junio 2021**

## **Agradecimientos**

En primer lugar, quisiera expresar mi agradecimiento a Carolina, directora de este TFG, por su tiempo e implicación, y por ir orientándome en cada paso para que finalmente este trabajo salga adelante.

En segundo lugar quiero dar las gracias a mi familia, por su incondicional apoyo y cariño a lo largo de estos seis años de carrera, sin ellos no hubiera cumplido este sueño.

Por último, me gustaría hacer una mención especial a las grandes amistades que me ha dado la Medicina, que han sido sin duda, un pilar fundamental durante este camino, y uno de los bienes más preciados que me llevo de esta etapa tan importante en mi vida. Gracias de corazón por todo lo vivido y por lo mucho que nos queda por delante.

# ÍNDICE

---

<b>RESUMEN</b> .....	iii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>CAPÍTULO 1. EL CÁNCER DE MAMA</b> .....	2
1.1. Clasificación y estadificación .....	2
1.1.1 Clasificación histológica .....	2
1.1.2 Inmunohistoquímica .....	3
1.1.3 Clasificación molecular del cáncer de mama .....	4
1.1.4 En función del estadio .....	4
1.2 Epidemiología .....	5
1.3 Etiología y factores de riesgo .....	6
<b>CAPÍTULO 2. ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER DE MAMA DESDE UN PUNTO DE VISTA CLÁSICO</b> .....	10
2.1. Tratamiento quirúrgico .....	10
2.1.1 Cirugía conservadora .....	10
2.1.2 Cirugía radical: mastectomía .....	11
2.2 Terapias hormonales .....	12
2.2.1 Cronología e historia .....	12
2.2.2 Bases fisiológicas .....	14
2.2.3 Inhibidores de la aromatasa .....	16
2.2.4 Moduladores del receptor de estrógenos: SERM y SERD .....	16
2.3 Quimioterapia .....	19
2.3.1 Quimioterapia adyuvante: esquemas clásicos .....	20
2.3.2 Quimioterapia neoadyuvante .....	21
2.3.3 Quimioterapia paliativa: cáncer metastásico .....	21
2.4 Radioterapia .....	22
2.5 Terapias frente a tumores HER2 positivos .....	23
2.5.1 Trastuzumab .....	24
2.5.2 Pertuzumab .....	25
2.5.3 Lapatinib .....	26
2.6. Terapias frente a tumores triple negativos .....	26
2.7. Resumen global del abordaje clásico del cáncer de mama .....	27

<b>CAPÍTULO 3. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER DE MAMA.....</b>	<b>29</b>
3.1 Huella genética .....	29
3.1.1 Test genéticos .....	29
3.1.2. Nuevos marcadores .....	32
3.2. Inmunoterapia .....	33
3.2.1. Vacunas contra el cáncer de mama .....	34
3.2.2. Inhibidores de los puntos de control inmunológico .....	37
3.2.3. Anticuerpos bi-específicos .....	40
3.2.4. Anticuerpos agonistas de moléculas estimulantes.....	41
3.2.5. Conjugados anticuerpo-fármaco.....	41
3.2.6. Limitaciones de la inmunoterapia.....	42
3.3. Nuevas moléculas en estudio y ensayos clínicos.....	43
3.3.1. Nuevos anticuerpos anti-HER2 y dianas terapéuticas .....	43
3.3.2. Otras moléculas prometedoras de la última década .....	45
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>48</b>

## RESUMEN

---

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más diagnosticada, por delante incluso del cáncer de pulmón, y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo.

Desde hace décadas, se sabe que una mayor exposición a estrógenos, ya sean naturales o sintéticos, se relaciona con un aumento de los tumores mamarios; es por esto que la modulación de la actividad estrogénica siempre ha sido un objetivo farmacológico perseguido y explotado, siendo la hormonoterapia un pilar clave en el abordaje terapéutico del cáncer de mama estrógeno-dependiente. La cirugía, la radioterapia y/o la quimioterapia también forman parte de ese abordaje clásico, sin embargo, son técnicas que presentan limitaciones tales como resistencias o graves efectos secundarios. Por todo lo anterior, se ha generado la necesidad de investigar nuevas líneas terapéuticas con las que obtener una mejor respuesta al tratamiento con menores efectos secundarios.

Gracias al uso de nuevas técnicas genómicas y proteómicas, se ha profundizado en las características moleculares, las alteraciones genéticas subyacentes y los eventos biológicos que permiten el desarrollo de los tumores mamarios. Además, se ha visto que el sistema inmunológico juega un papel activo en el control y la progresión del cáncer, y su respuesta se caracteriza por un fenómeno que se conoce como inmunoedición. A través del conocimiento de todas estas vías, se han podido identificar nuevas posibles dianas terapéuticas, como los anticuerpos monoclonales o moléculas basadas en la inmunoterapia, con las que mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes. En este sentido, la inmunoterapia y las vacunas terapéuticas destinadas a dirigir el programa inmunológico citotóxico contra las células tumorales son particularmente prometedoras.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar estas nuevas dianas, describir la base fisiológica en la que se sustentan y comentar los ensayos clínicos y los posibles escenarios terapéuticos que se están desarrollando en la actualidad.

**Palabras clave:** cáncer de mama, estrógenos, HER2, antiestrógenos, inmunoterapia.

## ABSTRACT

---

Breast cancer is the most diagnosed worldwide tumour, even before lung cancer and it is the leading cause of cancer death for women worldwide.

It is being known for decades that a higher exposure to either natural or synthetic oestrogen is related to an increase incidence of breast cancer. So that the modulation of the oestrogen activity has always being an exploited and pursued objective and the hormone therapy a key foundation in the oestrogen-dependent breast cancer treatment. The surgery, the radiotherapy and the chemotherapy also belong to this classic treatment approach. However, these techniques also share some challenges such as the resistance or the severe side effects. Being said so, a search for new lines of therapy is needed to obtain better results with lesser side effects.

A deeper understanding of the molecular characteristics, the underlying genetic disorders and the biological triggers that allow the breast cancer development is being performed thanks to the new genomic and proteomic techniques. Furthermore, the immunological system has been seen playing an active role in the control of the cancer progression and its response has been characterised as a phenomenon known as immuno-editing. New potential therapeutic targets such as monoclonal antibodies or immunotherapy-based molecules have been identified through the knowledge of all these lines, being able to improve the patient's prognosis and survival. Accordingly, the immunotherapy and the therapeutic vaccines aimed to address the cytotoxic immunologic program against the tumorous cells are particularly promising.

Analysing these new targets is the objective of this bibliographic review, also to describe their physiological foundation and discuss the clinical trials and the potential therapeutic scenarios that are currently being developed.

**Key words:** breast cancer, oestrogen, HER2, antioestrogen, immunotherapy

## INTRODUCCIÓN

---

Bajo el término cáncer de mama se agrupan una serie de enfermedades que como hecho común presentan una multiplicación descontrolada y autónoma de las células mamarias. En la mayor parte de los casos se trata de células epiteliales (carcinomas), aunque en algunos otros se pueden originar a partir de células musculares (sarcomas) y en casos extremadamente raros, a partir de células mioepiteliales (carcinoma mioepitelial).

Hoy en día se sabe que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con múltiples subtipos que tienen un comportamiento biológico, molecular y clínico distinto. Una mejor comprensión de las características de los tumores mamarios, combinado con el uso de tratamientos personalizados, es la clave para reducir la mortalidad en estos pacientes.

Desde un punto de vista clásico, el abordaje terapéutico de esta enfermedad se ha basado en la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, y/o la terapia endocrina. Sin embargo, estos tratamientos presentan una serie de limitaciones. Así por ejemplo la quimioterapia está lejos de ser un tratamiento trivial, pues la toxicidad que induce sigue siendo una preocupación importante; además, se ha visto que determinados tumores presentan resistencia intrínseca a la misma. Por lo tanto, el manejo de los pacientes requiere la investigación sobre nuevas moléculas terapéuticas eficientes que, ya sea en monoterapia o en asociación con las terapias sistémicas actuales, logren mejores respuestas al tratamiento y/o una respuesta patológica completa.

En este trabajo se pretende hacer una revisión bibliográfica de las principales estrategias terapéuticas en el abordaje del cáncer de mama, tanto desde un punto de vista clásico con terapias convencionales, como también de nuevas terapias basadas en diagnósticos moleculares o inmunoterapia.

Para ello, en primer lugar, realizaremos una breve introducción sobre la clasificación actual del cáncer de mama (basada en criterios moleculares entre otros), su epidemiología y los principales factores de riesgo y protectores que asocia.

A continuación, realizaremos una revisión actualizada de su tratamiento clásico mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia. Dedicaremos un apartado para hablar sobre el tratamiento actual y los anticuerpos monoclonales aprobados para los tumores de mama positivos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), por el beneficio clínico incomparable que se ha visto en este subconjunto de pacientes.

Finalmente, nos centraremos en las nuevas estrategias terapéuticas que se están investigando; revisaremos la importancia de la genómica en el desarrollo de test genéticos que permiten predecir el riesgo de recurrencia y limitar el uso de la quimioterapia, así como los nuevos biomarcadores tumorales que se están investigando con este mismo fin. El resto de terapias y moléculas de las que hablaremos se basan fundamentalmente en el desarrollo de la inmunoterapia, y aunque están todavía en fase de investigación, pueden considerarse vías terapéuticas muy prometedoras.

# CAPÍTULO 1. EL CÁNCER DE MAMA

## 1.1. Clasificación y estadificación (1)

La clasificación tiene como objetivo proporcionar un diagnóstico preciso de la enfermedad y predecir el comportamiento del tumor para facilitar la toma de decisiones oncológicas. La clasificación tradicional del cáncer de mama, basada principalmente en las características clínico-patológicas y la evaluación de los biomarcadores de rutina, puede no reflejar completamente la heterogeneidad biológica de este tipo de tumores. Las nuevas tecnologías de alto rendimiento han logrado agregar información importante con respecto a las alteraciones genéticas subyacentes. Gracias a esto se ha podido establecer una clasificación molecular del cáncer de mama que permite la investigación y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Más concretamente, los tumores mamarios se pueden clasificar de formas diferentes atendiendo a una serie de propiedades y características que se describen a continuación:

### 1.1.1 Clasificación histológica (1)

Hay varios tipos histológicos de carcinoma de mama que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico. Los tumores epiteliales malignos constituyen el tipo histológico más frecuente, pudiendo ser de tipo in situ o invasivos, siendo el más frecuente el carcinoma ductal infiltrante que representa entre un 70-80% de las lesiones invasivas (figura 1 y figura 2). Además, existen otro tipo de tumores que se presentan con menos frecuencia como pueden ser los mesenquimatosos, los de tipo carcinoide, tumores filoides o los carcinosarcomas.

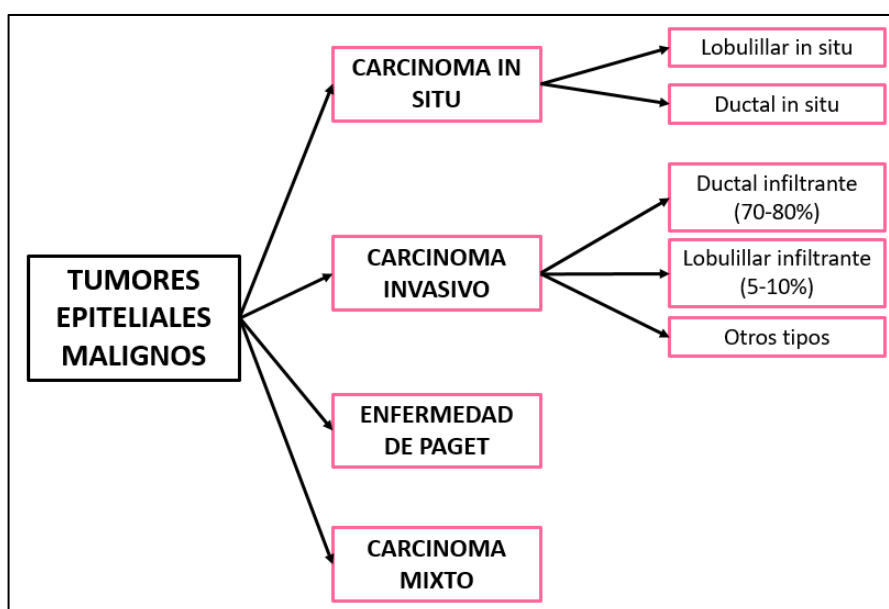


Figura 1. Clasificación histológica de los tumores epiteliales malignos de mama.



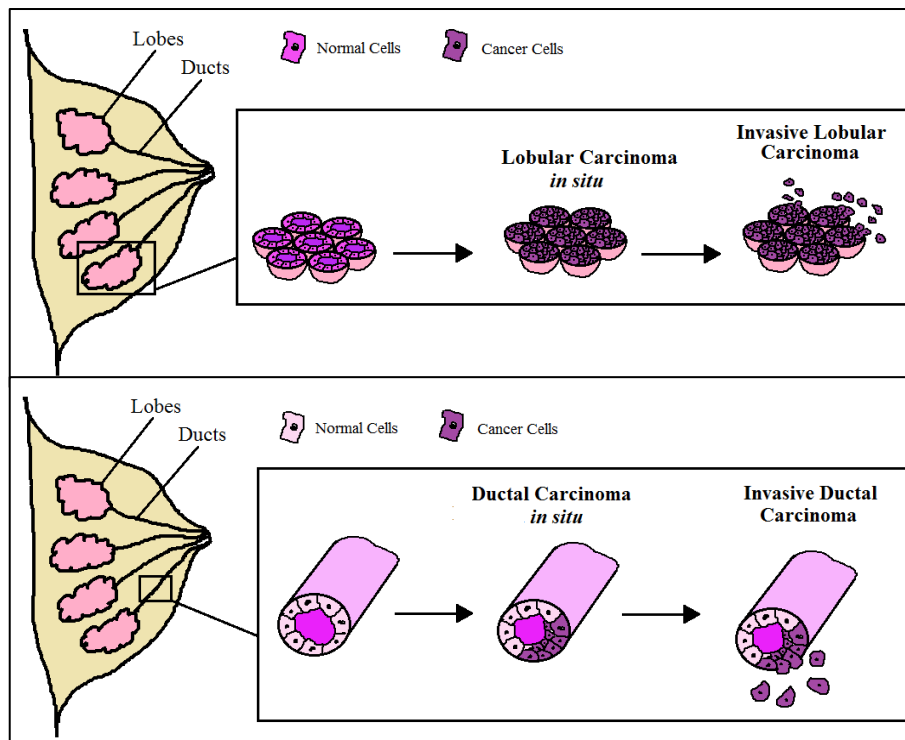


Figura 2. Esquema representativo de la apariencia microscópica de los tumores epiteliales malignos de mama más frecuentes.

### 1.1.2 Inmunohistoquímica (2)

Esta clasificación está basada en la expresión de una serie de proteínas que actúan como receptores para hormonas y factores de crecimiento. Hay diversos métodos de valoración, que van desde el simple término “positivo” o “negativo”, el porcentaje de células que expresan receptores hormonales (entre 0% y 100%), o puntuaciones como la escala *Allred*, que varía entre 0 (ausencia de receptor) y 8 (máxima intensidad tras la tinción). De esta forma, los tumores se pueden incluir en las siguientes categorías:

- a) **Tumores con receptores hormonales positivos**, con dos proteínas a considerar: receptor de estrógeno positivo (RE+) y/o receptor de progesterona positivo (RP+). En este caso, los estrógenos estimulan el crecimiento tumoral, y las pacientes con este tipo de tumores tienden a tener niveles de estrógenos más altos de lo normal. Es por ello que en estos casos la hormonoterapia es el tratamiento más comúnmente utilizado. Se expresan en aproximadamente el 75% de todos los tumores mamarios y en general se asume que son tumores de bajo grado y poco agresivos. La mayor parte de los tumores RE positivo sobreexpresan también el RP y viceversa. Sin embargo, un pequeño porcentaje muestra positividad para un solo receptor de hormonas, siendo en este caso más agresivos y menos sensibles a la terapia hormonal.
- b) **Tumores con receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 positivos (HER2+)**. En este segundo caso se incluirían tumores que presentan altos niveles de HER2, un receptor de membrana con actividad tirosina quinasa considerado como un protooncogén y para el que existen tratamientos

consistentes en anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab. Representan aproximadamente el 15% de los tumores mamarios diagnosticados.

- c) **Tumores triple negativos (TNBC).** Si el tumor no expresa el receptor de estrógenos (RE-), el de progesterona (RP-), ni HER2 (HER2-). En estos casos suele administrarse quimioterapia neoadyuvante como paso previo a la cirugía. Los TNBC son en general de alto grado y se asocian con un mal pronóstico.
- d) **Índice de proliferación (Ki67).** Ki67 es una proteína nuclear de las células en división y determina el índice de proliferación, siendo aquellos tumores con índices de proliferación elevados los que tienen un peor pronóstico. El límite para determinar cuándo se considera un valor de Ki67 significativo sigue siendo una cuestión a debate. El consenso de St Gallen (3) más reciente adoptó como valor Ki67 superior al 20%.

### 1.1.3 Clasificación molecular del cáncer de mama

En función de los perfiles de expresión génica, se han identificado los siguientes subtipos moleculares (tabla 1):

- a) **Subtipo luminal (60%):** son los más comunes. Expresan mayoritariamente genes propios de las células lumbales epiteliales mamarias (principalmente citoqueratinas lumbales 8 y 18). Están además ligados a la expresión de receptores de estrógenos y progesterona. Se dividen en Luminal A (40%) y B (20%).
- b) **Sobreexpresión de HER2 (10-15%):** se caracterizan por una alta expresión de HER2 y de otros genes de proliferación, así como de una nula o baja expresión de los genes de los receptores hormonales y genes basales.
- c) **Subtipos basales (15-20%):** la mayoría de estos tumores se incluyen en la categoría de tumores triple negativos porque son RE, RP y HER2 negativos.

Además, existen tumores mamarios que pueden tener un origen genético cuando existen mutaciones en la proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1 (BRCA1) y/o a la proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 2 (BRCA2). Cabe destacar que sólo entre un 5-10% de los tumores mamarios están asociados con mutaciones BRCA1 y BRCA2.

### 1.1.4 En función del estadio

El estadio del cáncer de mama establece si el tumor está circunscrito a una zona de la mama, si se ha propagado hacia otros tejidos mamarios o si se ha extendido hacia otras partes del cuerpo. El estadio considera cuatro factores: el tamaño del tumor, si el cáncer es invasivo, la presencia de células tumorales en los ganglios linfáticos axilares y la propagación fuera de la mama. Dicho estadio suele expresarse como un número entre 0 y IV, con algunas subdivisiones dentro de cada una de estas categorías, donde 0 se corresponde con un tumor no invasivo *in situ* y IV indica el estadio más avanzado, con diseminación metastásica hacia otras partes del cuerpo.

SUBTIPO MOLECULAR	INMUNOHISTOQUÍMICA
<b>Luminal A</b>	RE+ y/o RP+ HER2 - Ki67 <2%
<b>Luminal B</b>	RE+ y/o RP+ o RP- HER2+ en el 25% y negativo en el 75% Ki67 >20%
<b>Sobreexpresión HER2</b>	RE- y RP- HER2+
<b>Triple negativo (TNBC)</b>	RE- y RP- HER2- 85% fenotipo basal-like (CK5/6, CK14, EGFR)

**Tabla 1. Perfil inmunohistoquímico de los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama.** CK5/6: Citoqueratinas 5/6; CK14: Citoqueratina 14; EGFR: Factor de crecimiento epidérmico; HER2: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; Ki67: Índice de proliferación; RE: Receptor de estrógenos; RP: Receptor de progesterona. *Basado en las Guías OncoSur de cáncer de mama 2020.*

## 1.2 Epidemiología

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más diagnosticada, por delante del cáncer de pulmón, con algo más de dos millones de casos cada año (4). También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo.

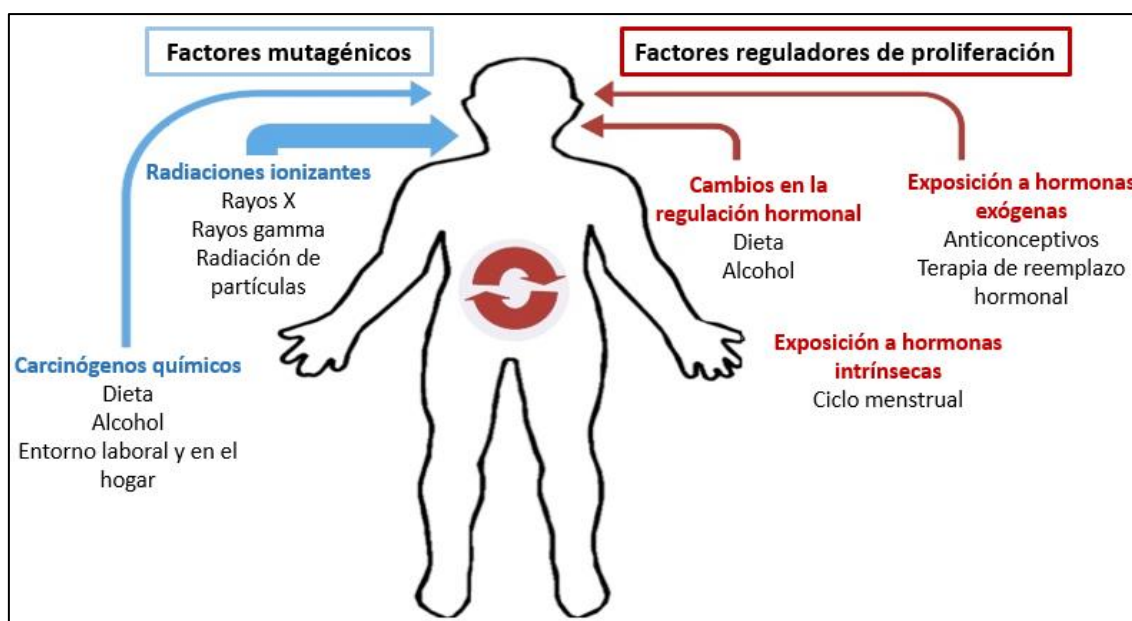
Según los últimos datos recogidos por el Sistema Europeo de Información del Cáncer (ECIS), en España, el cáncer de mama representa más de 34.000 casos cada año sólo en mujeres, con un mayor número de casos en mujeres entre 45 y 65 años (5). Es por tanto la neoplasia más frecuente en las mujeres de nuestro país, situándose la tasa de incidencia en torno a los 138 casos por cada 100.000 habitantes (6) y probablemente debido al envejecimiento de la población, al diagnóstico precoz, y al aumento cuantitativo y cualitativo de los factores de riesgo, está aumentando lentamente en España y en todo el mundo. De esta manera, se estima que en la actualidad el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de aproximadamente 1 de cada 8 mujeres (7).

La tasa de incidencia varía de unos países a otros, siendo más alta en países como América del Norte, Australia y Europa occidental; y más baja en países subdesarrollados de Asia y África subsahariana (8). Probablemente estas diferencias estén asociadas a cambios sociales como resultado de la industrialización (alimentación, peso corporal, edad de la menarquia y/o lactancia, y patrones reproductivos como edad más avanzada en el primer embarazo). Pese a su elevada incidencia, la tasa de mortalidad está descendiendo debido en gran parte a diagnósticos precoces y mejoras en los tratamientos, especialmente en países desarrollados de Europa y América del Norte.

Por otro lado, los varones representan alrededor de un 1% de todos los nuevos diagnósticos de esta enfermedad y en un 15-20% de los casos existen antecedentes familiares que permiten un diagnóstico de cáncer hereditario (7).

### 1.3 Etiología y factores de riesgo

Aproximadamente la mitad de los tumores mamarios recién diagnosticados pueden explicarse por factores de riesgo conocidos y tan sólo un 10% adicional está asociado con antecedentes familiares positivos. Hay multitud de parámetros que pueden ser considerados factores de riesgo, aumentando la probabilidad de que se produzca la aparición del cáncer de mama bien por aumento de mutaciones o bien por un aumento de la proliferación celular (figura 3).



**Figura 3. Principales factores de riesgo asociados al cáncer de mama.**

#### Edad avanzada

El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta con la edad de la mujer, lo que probablemente está asociado a una exposición acumulativa a los factores de riesgo y a que los mecanismos de reparación del ADN van perdiendo eficacia. De acuerdo a la base de datos SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results Program*) la probabilidad de que una mujer desarrolle cáncer de mama es mayor durante el periodo comprendido entre los 50 a los 70 años, coincidiendo con la menopausia (9).

#### Sexo y raza

El cáncer de mama es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Varios factores pueden explicar las diferencias raciales en la mortalidad por cáncer de mama, incluidos factores socioeconómicos, acceso a mamografía y factores biológicos. En los Estados Unidos (10), la etnia hispana y la raza negra se han asociado con estadios más avanzados en el diagnóstico del cáncer de mama, siendo además tumores más agresivos y negativos para el receptor de estrógenos.

## **Medidas corporales (9)**

La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, se asocia con un aumento general de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama asociado con el IMC difiere según el estado menopáusico. En mujeres postmenopáusicas, un IMC más alto y/o un aumento de peso en la etapa perimenopáusica se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama. Esta asociación puede explicarse por los niveles más altos de estrógenos resultantes de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos que ocurre en el tejido adiposo. A favor de este mecanismo hay datos que sugieren que, incluso entre las mujeres con IMC normal, un porcentaje más alto de grasa corporal se asocia con un riesgo elevado de cáncer de mama. Sin embargo, en las mujeres premenopáusicas un IMC elevado se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama. La explicación de este hallazgo sigue sin estar clara.

La elevada estatura se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. Se desconoce el mecanismo subyacente a esta asociación, pero puede reflejar la influencia de las exposiciones nutricionales durante la infancia y la pubertad.

## **Estatus reproductor**

La menarquia temprana y una edad más avanzada en el primer embarazo a término son factores de riesgo bien establecidos. La principal razón sería el tiempo de exposición a estrógenos, que influye sobre procesos como el aumento de la proliferación celular o la probabilidad de daño en el ADN.

Asimismo, las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo en comparación con las mujeres que han tenido hijos (RR 1,2-1,7) (9). La explicación podría basarse en los cambios fisiológicos que ocurren en la glándula mamaria tras el primer embarazo. En este sentido, los resultados de un estudio de cohorte realizado en mujeres noruegas indicaron que la nuliparidad y la obesidad tendrían un efecto sinérgico sobre el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres mayores de 70 años (10).

Por último, la edad avanzada de entrada en la menopausia también es un factor de riesgo, ya que aumenta la exposición del tejido mamario a las hormonas sexuales.

## **Terapia hormonal (10)**

Las mujeres que reciben una terapia de reemplazamiento hormonal para paliar síntomas asociados a la menopausia también tienen un mayor riesgo de desarrollar este tipo de tumores, ya que la administración combinada de estrógenos y progestágenos puede promover la proliferación de las células tumorales mamarias.

En relación a los anticonceptivos orales (ACO) no se ha establecido una asociación clara. Así, en tres grandes estudios de cohortes prospectivos (11) (12) (13) se vio que ni el uso de ACOs a corto o a largo plazo se relaciona con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama (14). Por el contrario, algunos estudios como el realizado por Iversen y colaboradores (15) sí han informado de una asociación entre el uso de anticonceptivos

y el cáncer de mama. Se desconoce si esta asociación es un efecto biológico o el resultado de un mayor diagnóstico.

Por último, los datos preclínicos sugieren que los andrógenos (en particular, la testosterona) ejercen efectos duales sobre la tumorigénesis, con un efecto proliferativo mediado por el RE y un efecto antiproliferativo mediado por el receptor de andrógenos (9).

### **Antecedentes personales y familiares de cáncer de mama**

Una mujer que en el pasado haya desarrollado un tumor mamario tiene una probabilidad dos veces mayor de padecer un cáncer de mama contralateral. Además, si una mujer desarrolla tumores benignos en la mama, el riesgo de presentar en el futuro un tumor maligno también se ve incrementado.

En relación a los antecedentes familiares (9), se considera que a ellos se deben aproximadamente un 25% de los tumores mamarios. Las mujeres con un familiar de primer grado con cáncer de mama tienen un riesgo 1,75 veces mayor, y las que tienen dos o más familiares de primer grado con esta patología ven su riesgo multiplicado por 2,5. La edad en el momento del diagnóstico del familiar también influye. Las mujeres tienen un riesgo tres veces mayor si el familiar de primer grado fue diagnosticado antes de los 30 años, pero el riesgo aumenta solo 1,5 veces después de los 60 años (9).

### **Mutaciones genéticas (9)**

Las mutaciones genéticas específicas que predisponen al cáncer de mama representan entre un 5 y un 10% de los casos diagnosticados. La causa más común son mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama incluidos BRCA1, BRCA2, p53, STK11, CDH1, PALB2, PTEN y los genes de reparación de errores de apareamiento.

### **Estilo de vida: alcohol, tabaco, dieta**

Un número creciente de estudios epidemiológicos (10) han implicado al consumo de alcohol como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. Así por ejemplo en un estudio realizado por Chen et al. (16) examinó la asociación de cáncer de mama con el consumo de alcohol entre 105,986 mujeres, 7690 desarrollaron cáncer de mama invasivo durante el período de 1980 a junio de 2008. Los posibles mecanismos biológicos implicados están relacionados con los efectos del alcohol en los niveles circulantes de estrógeno.

En relación al tabaquismo, aunque los resultados no han sido uniformes, varios estudios sugieren que existe un aumento moderado del riesgo de cáncer de mama en las mujeres fumadoras (9).

Por último, se ha examinado una amplia variedad de factores dietéticos incluido un mayor consumo de carnes rojas, carnes procesadas y grasa animal, y una disminución del consumo de frutas y verduras. Sin embargo, para la mayoría de los factores dietéticos, los estudios epidemiológicos han proporcionado resultados no concluyentes sobre su asociación con el cáncer de mama (10).

## Trabajar en el turno de noche

Actualmente, el trabajo durante el turno de noche es reconocido por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un probable cancerígeno, aunque la evidencia es mixta (9). La explicación estaría basada en el hecho de que la exposición a la luz artificial durante la noche (LAN, *Light at night*) puede provocar desajustes en los patrones de síntesis y secreción de algunas hormonas (fundamentalmente de la melatonina) favoreciendo así la aparición de tumores. En este sentido, se ha descrito en un estudio realizado con más de 100.000 mujeres, que aquellas que trabajaron durante más de 20 años en turnos nocturnos presentan un riesgo mucho mayor de desarrollar la enfermedad (17). La supresión de melatonina debido a la exposición a la luz durante la fase de oscuridad se ha identificado como un biomarcador de detección temprana de desórdenes metabólicos y desarrollo de cáncer de mama (18).

Cada uno de los factores anteriormente mencionados contribuyen en mayor o menor medida al riesgo de desarrollar cáncer de mama. Asimismo, se considera que hay determinadas situaciones fisiológicas que protegen frente al riesgo, como puede ser la lactancia materna o el ejercicio físico (tabla 2). En el caso de la lactancia materna, numerosos estudios han asociado la mayor duración de la lactancia materna con reducción del riesgo de cáncer de mama (9). Asimismo, el ejercicio físico regular reduce el riesgo de cáncer de mama en las mujeres, especialmente en la postmenopausia (10). Los posibles mecanismos biológicos implicados están relacionados con la influencia de la actividad física sobre la composición corporal, la resistencia a la insulina y los niveles circulantes de hormonas esteroideas sexuales.

TIPO DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO CÁNCER DE MAMA	MAGNITUD RIESGO
<b>Aumento del riesgo: Factores muy probables</b>	Región geográfica	Moderado - Alto
	Exposición a radiación ionizante	Moderado - Alto
	Terapia de reemplazamiento hormonal	Moderado - Alto
	Carcinógenos químicos	Moderado - Alto
	Anticonceptivos orales	Bajo - Moderado
	Elevado consumo de alcohol	Bajo - Moderado
<b>Aumento del riesgo: Factores probables</b>	Consumo de grasas saturadas y carne roja	Bajo - Moderado
	Estatus socioeconómico	Bajo - Moderado
<b>Disminuyen el riesgo: Factores probables</b>	Consumo frutas/verduras/vitamina B y folatos	Bajo - Moderado
	Exposición a luz solar	Bajo - Moderado
	Actividad física	Bajo - Moderado

**Tabla 2. Resumen de los principales factores de riesgo asociados al cáncer de mama.** En rojo, se muestran los factores considerados como muy probables; en azul, se muestran los factores asociados a un riesgo bajo-medio; y en verde se muestran los factores considerados como protectores.

## **CAPÍTULO 2. ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER DE MAMA DESDE UN PUNTO DE VISTA CLÁSICO**

---

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con múltiples subtipos de tumores que tienen un comportamiento biológico, molecular y clínico distinto. Una mejor comprensión de los factores pronósticos y predictivos está permitiendo la individualización del tratamiento para pacientes con cáncer de mama.

### **2.1. Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama busca como objetivo el control de la enfermedad asociando el menor número de comorbilidades posibles (entre las que se incluyen las estéticas). Además, permite un estudio completo del tumor y una estadificación ganglionar de la enfermedad, factores que establecerán el pronóstico de la enfermedad y el riesgo de recidiva (19).

El principal cambio en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama primario ha sido una evolución hacia las técnicas de conservación de la mama, que comenzó hace más de 30 años. Actualmente, en Europa occidental, entre el 60% y el 80% de los tumores recién diagnosticados son susceptibles de conservación de la mama en el momento del diagnóstico o después de la terapia sistémica primaria (20).

Cuando se realiza la planificación quirúrgica de un paciente con cáncer de mama se tienen en cuenta varios factores (21):

- Consenso entre un comité multidisciplinar.
- Opinión del paciente.
- Morfología de la mama: tamaño, ptosis, asimetría natural.
- Subtipo y extensión tumoral (tamaño, multifocalidad y multicentricidad).
- Localización tumoral. (Figura 4).

#### **2.1.1 Cirugía conservadora**

Consiste en la extirpación parcial de la mama, con o sin piel. Sus fines son una mínima mutilación con un buen resultado estético, y la eliminación del tumor con márgenes libres (un máximo control de la enfermedad local). Siempre se asocia con radioterapia postquirúrgica.

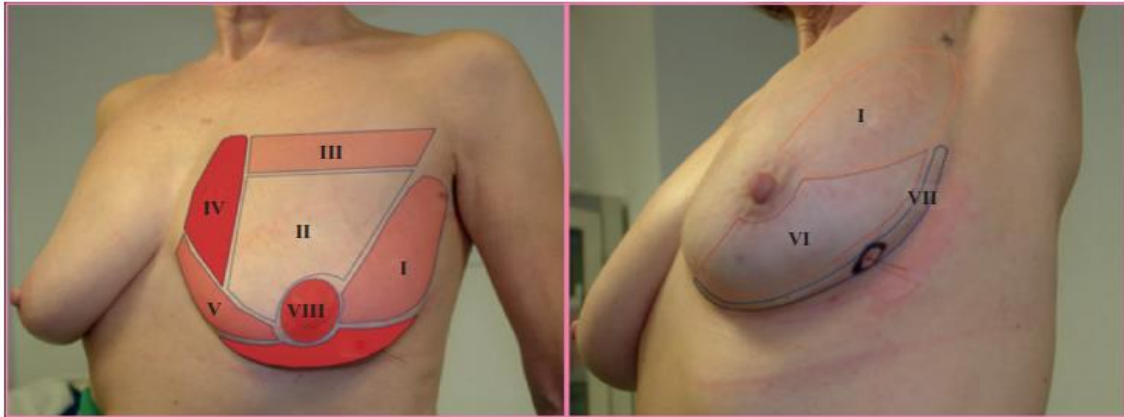
Hay varias modalidades: tumorectomía, segmentectomía y cuadrantectomía. La amputación del complejo areola-pezón también se considera un tratamiento conservador.

La cirugía conservadora de mama es equivalente a la mastectomía y debe considerarse como primera opción en la mayoría de los pacientes con estadios I y II, siempre que no se dé alguna de las siguientes contraindicaciones (21):

- Imposibilidad de realizar tratamiento radioterápico.



- Relación inadecuada tamaño mama/tamaño tumor (sobre todo en mamas pequeñas y cuando el volumen a extirpar supera el 25% del volumen mamario).
- Localización tumoral en segmentos de alto riesgo de deformidad tras exéresis de tejido (que no pueda solucionarse con un patrón oncoplastico ni con tratamiento sistémico primario).
- Multicentricidad (se considera una contraindicación relativa).
- Microcalcificaciones agrupadas en un área extensa.



**Figura 4. División mamaria en ocho segmentos.** Tomado de Acea B. *Cirugía oncológica de la mama. Técnicas neoplásicas y reconstructivas*. 4ª edición. Madrid: Elsevier; 2018.

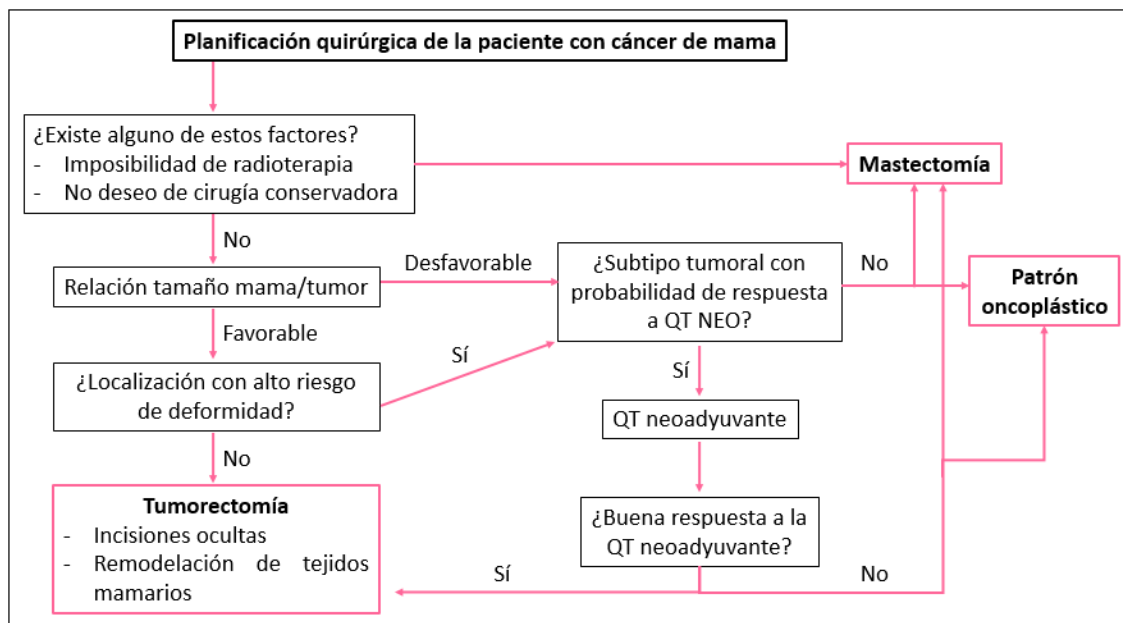
### 2.1.2 Cirugía radical: mastectomía (20)

A pesar de la tendencia general hacia la conservación de la mama, un número cada vez mayor de pacientes con cáncer de mama está optando por la mastectomía bilateral (que incorpora cirugía contralateral para reducir el riesgo).

La mastectomía consiste en la extirpación quirúrgica completa de la glándula mamaria, con piel, complejo areola-pezón y todo el tejido glandular mamario. Se respetan los límites anatómicos del contorno mamario, alcanzando el borde inferior clavicular, la línea media esternal y el borde anterior del dorsal ancho.

La reconstrucción mamaria debe estar disponible y propuesta para todas las mujeres que requieran mastectomía. Se realizará preferentemente de manera inmediata, excepto en los casos de cáncer inflamatorio. La técnica de reconstrucción óptima para cada paciente debe discutirse individualmente teniendo en cuenta los factores y preferencias anatómicos, relacionados con el tratamiento y con el paciente.

En el siguiente diagrama, basado en las guías OncoSur de Cáncer de mama 2020, se representa el algoritmo general para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (figura 5).



**Figura 5. Algoritmo de tratamiento quirúrgico de la paciente con cáncer de mama.** QT: quimioterapia; QT NEO: quimioterapia neoadyuvante. Basado en las Guías OncoSur de Cáncer de mama 2020.

## 2.2 Terapias hormonales

### 2.2.1 Cronología e historia

El análisis de los receptores hormonales en el cáncer de mama invasivo es obligatorio debido a sus importantes implicaciones terapéuticas. Tanto el receptor de estrógenos (RE) como el receptor de progesterona (RP) son importantes biomarcadores predictivos y pronósticos. La terapia hormonal adyuvante ha mostrado beneficios considerables en términos de reducción de la recurrencia general y la mortalidad a 15 años en mujeres de todas las edades con tumores RE positivos (22). Tal y como ya se ha comentado a lo largo de esta memoria, alrededor del 75% de los cánceres de mama son positivos para el receptor hormonal de estrógenos y/o de progesterona, lo que les hace susceptibles al tratamiento con hormonoterapia (21).

Cuando se analizan en profundidad los factores de riesgo, hay un dato común a prácticamente todos, la mayor exposición a estrógenos naturales o de síntesis. Este vínculo fue observado por primera vez en 1836 por Sir Astley Cooper (23) quien informó que el cáncer de mama avanzado parecía tener variaciones durante el curso del ciclo menstrual de una mujer. En 1889, Schinzinger (24) propuso inducir un “envejecimiento temprano” a las mujeres mediante la extirpación de los ovarios, y señaló que las mujeres más jóvenes con cáncer de mama tenían una enfermedad más agresiva. Es en 1896, cuando George Beatson (25) extrapola esta hipótesis al ámbito del tratamiento al realizar una ooforectomía bilateral a una mujer que había desarrollado cáncer de mama recurrente que afectaba a la pared torácica. Informó que la enfermedad de la pared torácica se resolvió a los 8 meses de la ooforectomía bilateral y que la paciente permaneció sin recidivas durante 4 años. Posteriormente, Stanley Boyd (26) realizó una investigación sobre una serie de 54 pacientes premenopáusicas que se sometieron a ooforectomía bilateral como tratamiento para el cáncer de mama avanzado; aproximadamente un tercio de las pacientes tuvo regresión tumoral y mejoró la

supervivencia general. Esto marcó el comienzo de una era en la que la ooforectomía se utilizaba para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, aunque finalmente fue reemplazada por técnicas de ablación ovárica como la irradiación.

Cuando los corticosteroides sintéticos estuvieron disponibles a principios de la década de 1950, la adrenalectomía quirúrgica bilateral también se volvió factible como un medio para eliminar otras fuentes de hormonas esteroideas. En 1953, el premio Nobel y cirujano Charles Huggins (27) defendió la ooforectomía y la adrenalectomía para eliminar las principales fuentes de estrógenos del cuerpo. A principios de esa misma década también se recomendó la hipofisectomía para el cáncer de mama avanzado, con resultados similares a los de la adrenalectomía.

El desarrollo de fármacos modernos se originó con los estudios pioneros de Dodds, Lawson y Noble en la década de 1930 y su descubrimiento del estrógeno no esteroideo dietilestilbestrol (28). En 1944, Haddow y colaboradores (29) informaron que algunas mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico respondían a dosis altas de estrógenos sintéticos. Esta fue una observación clínica completamente contraria a la intuición, pero a pesar de que no se entendían los mecanismos, la terapia con estrógenos a dosis altas se convirtió en el estándar de atención para el cáncer de mama avanzado posmenopáusico hasta el descubrimiento y la evaluación clínica del tamoxifeno a mediados de la década de 1970.

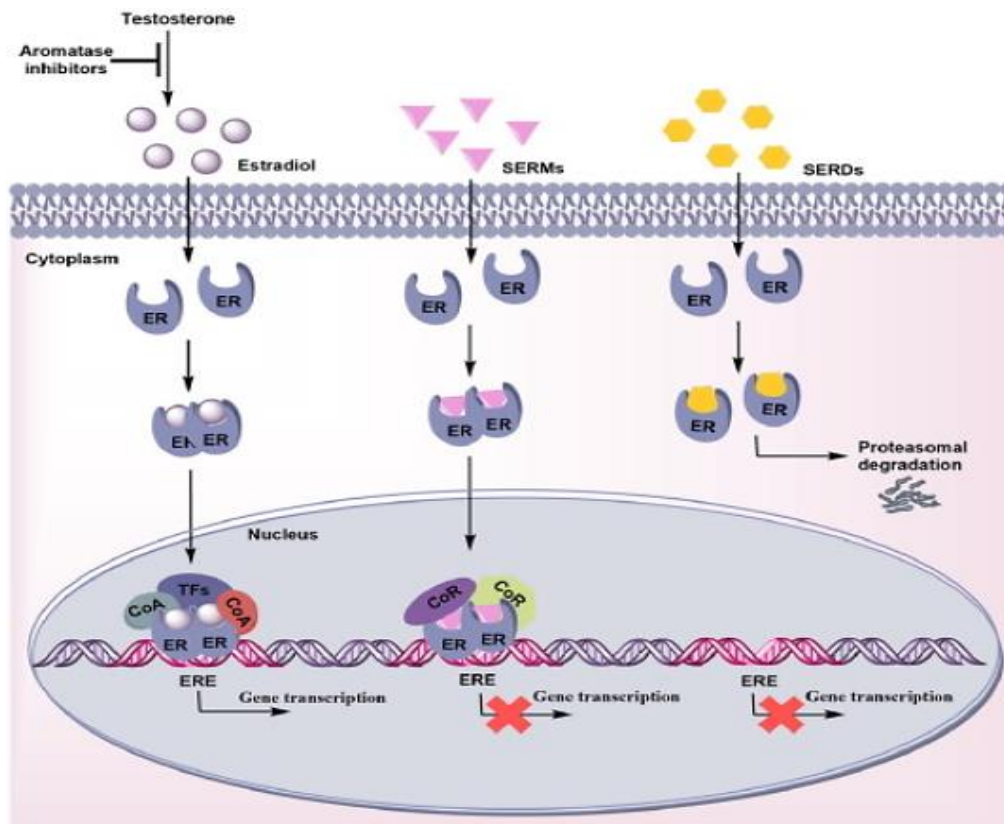
La anterior observación clínica se correlacionó con el mecanismo cuando Jensen y Jacobson (30) descubrieron que el estradiol radiomarcado se localizaba en los tejidos diana de los estrógenos como el útero, la vagina y la glándula pituitaria. Propusieron que un receptor debía de estar presente en estos tejidos para regular la respuesta al estradiol, llegando al descubrimiento del receptor de estrógenos. En 1973 W. McGuire demostró la expresión de receptores de estrógeno en tumores de mama humanos (31). En 1975, K. Horowitz (32) identificó los receptores de progesterona en el cáncer de mama hormono-dependiente.

En definitiva, históricamente se demostró que la señalización activa del RE impulsaba la proliferación tumoral. En las últimas décadas, se han llevado a cabo varios estudios en mujeres postmenopáusicas que relacionan de manera significativa el aumento de los niveles de estradiol en sangre con una mayor incidencia de tumores mamarios. En este caso, la síntesis de estrógenos se realiza a nivel de la propia glándula mamaria, a partir de los andrógenos, por acción de las enzimas de la familia de las aromatasas.

En definitiva, la modulación de la actividad estrogénica siempre ha sido un objetivo farmacológico muy perseguido y explotado en el abordaje terapéutico del cáncer de mama, comenzando a emplearse este tipo de fármacos ya desde la década de 1980. Actualmente, existen diferentes grupos de compuestos para el tratamiento del cáncer de mama, que se clasifican según su mecanismo de acción (figura 6):

- Compuestos que disminuyen la producción de estrógenos endógenos: inhibidores de la aromatasas (IA).

- Compuestos que antagonizan directamente el receptor de estrógenos: moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) y degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD).



**Figura 6. Mecanismo de acción de las distintas terapias endocrinas (inhibidores de aromatasa, SERMs y SERDs) sobre la vía del receptor de estrógenos.** CoA: Coactivadores; CoR: Correpresores; TFs: Factores de transcripción; ER: Receptor de estrógenos; ERE: Elementos de respuesta a estrógenos; SERDs: Degradadores selectivos del receptor de estrógenos; SERMs: Moduladores selectivos del receptor de estrógenos. Tomado de Patel HK. *Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment*.

## 2.2.2 Bases fisiológicas

Las hormonas esteroideas son un conjunto de sustancias químicas derivadas del colesterol. A este grupo pertenecen las hormonas sexuales que por la naturaleza de sus acciones se clasifican en tres grandes categorías: estrógenos, progestágenos y andrógenos. Los estrógenos más importantes sintetizados por el organismo humano, clasificados de mayor a menor actividad, son: el 17 $\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>), la estrona (E<sub>1</sub>) y el estriol (E<sub>3</sub>). El primer paso en la síntesis de E<sub>2</sub> es la transformación del colesterol en pregnenolona, siendo el paso limitante para la síntesis tanto de estrógenos como de andrógenos y progesterona. La síntesis de estradiol en las células de la granulosa del folículo ovárico requiere cinco oxidaciones hasta la síntesis del andrógeno testosterona, sustrato de la aromatasa P450, que es la enzima que realiza la oxidación del carbono 19, completando la síntesis con la aromatización del anillo A de la testosterona y la reducción del grupo 3-ceto a hidroxilo (figura 7).



Estos correguladores pueden activar (coactivadores (CoA)) o inactivar (correpresores (CoR)) el complejo transcripcional, lo que influye directamente en la expresión del gen diana.

### **2.2.3 Inhibidores de la aromatasa (IAs)**

La principal fuente de estrógenos séricos en las mujeres posmenopáusicas son los andrógenos circulantes, fundamentalmente por la producción de las glándulas suprarrenales pero con una pequeña contribución de los ovarios posmenopáusicos. Estos andrógenos (casi en su mayoría androstenediona) se convierten en estrona, seguida de la reducción a estradiol (la aromatización de la testosterona circulante en estradiol contribuye en menor grado).

Los IAs constituyen una clase de fármacos que actúan inhibiendo la enzima aromatasa de la familia CYP450 lo que conduce a una regulación sistémica negativa de los niveles de estrógenos debido al bloqueo de la conversión de andrógenos en estrógenos.

Los primeros IA no selectivos, como la aminoglutetimida, fueron mal tolerados por las pacientes y fueron reemplazados por IAs desarrollados en la década de 1990. Actualmente los que se encuentran disponibles para la práctica clínica son los inhibidores no esteroideos reversibles de tercera generación anastrozol y letrozol y el inactivador esteroideo irreversible exemestano. Los tres IAs selectivos de tercera generación inhiben de forma potente la actividad de la aromatasa y, por tanto, reducen significativamente los niveles séricos de estrógeno, aunque el letrozol parece ser el más eficaz. Una consecuencia de la inhibición de la aromatasa puede ser un aumento de los niveles de andrógenos séricos (22).

En general estos agentes se toleran bien y en los ensayos clínicos, los principales efectos secundarios informados fueron sofocos, dolor musculoesquelético, sequedad vaginal y dolor de cabeza. Los IAs no se asocian con enfermedad tromboembólica como sí se observa con el tamoxifeno (34). Otros posibles efectos secundarios a largo plazo incluyen la pérdida ósea y los efectos sobre los perfiles de lípidos.

### **2.2.4 Moduladores del receptor de estrógenos: SERM y SERD**

#### **2.2.4.1 Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM)**

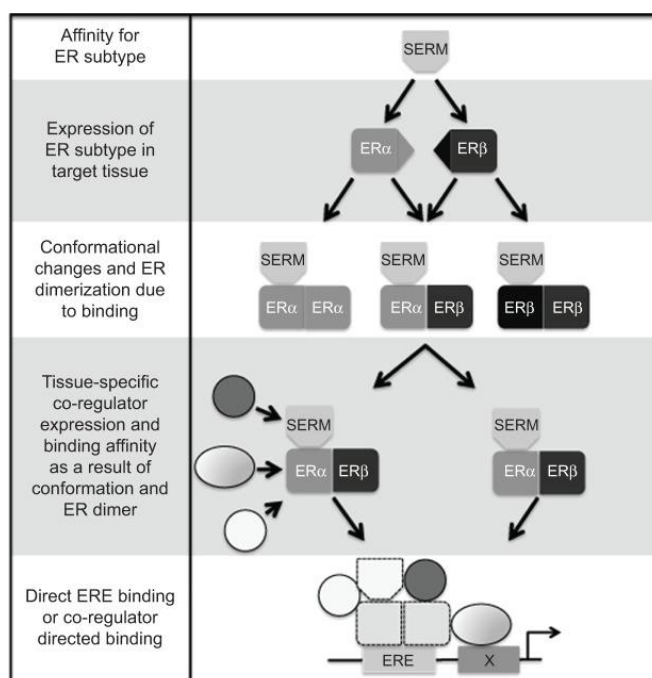
Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) son antiestrógenos diseñados para modular la actividad del receptor de estrógenos al cambiar los cofactores con los que se asocia. Cuando el estrógeno se une al receptor provoca un cambio conformacional en sus hélices, en concreto en la hélice 12 (H12), que da inicio a la actividad transcripcional. Por el contrario, cuando el SERM se une al receptor de estrógenos, su cadena lateral altera la transformación de H12 y en consecuencia esta hélice ocluye el surco de unión del coactivador e induce la unión de correpresores, bloqueando así la activación del receptor (figura 8) (35).

Los SERM pueden clasificarse según su estructura química en trifeniletilenos (tamoxifeno y similares al tamoxifeno), benzotiofenos (raloxifeno, arzoxifeno), fenilindoles (bazedoxifeno, pipindoxifeno) y tetrahidronaftalenos (lasofoxifeno). La

distinta modulación del receptor de estrógeno que puede ocurrir dentro de diferentes tejidos es a lo que se refiere el término "selectivo" en el acrónimo SERM (figura 9) (35). Por ejemplo, se sabe que el tamoxifeno, el SERM más utilizado en el tratamiento del cáncer de mama, tiene efectos antiproliferativos en el tejido mamario, mientras que puede tener efectos agonistas o agonistas parciales en el útero, el hueso y el corazón (33).

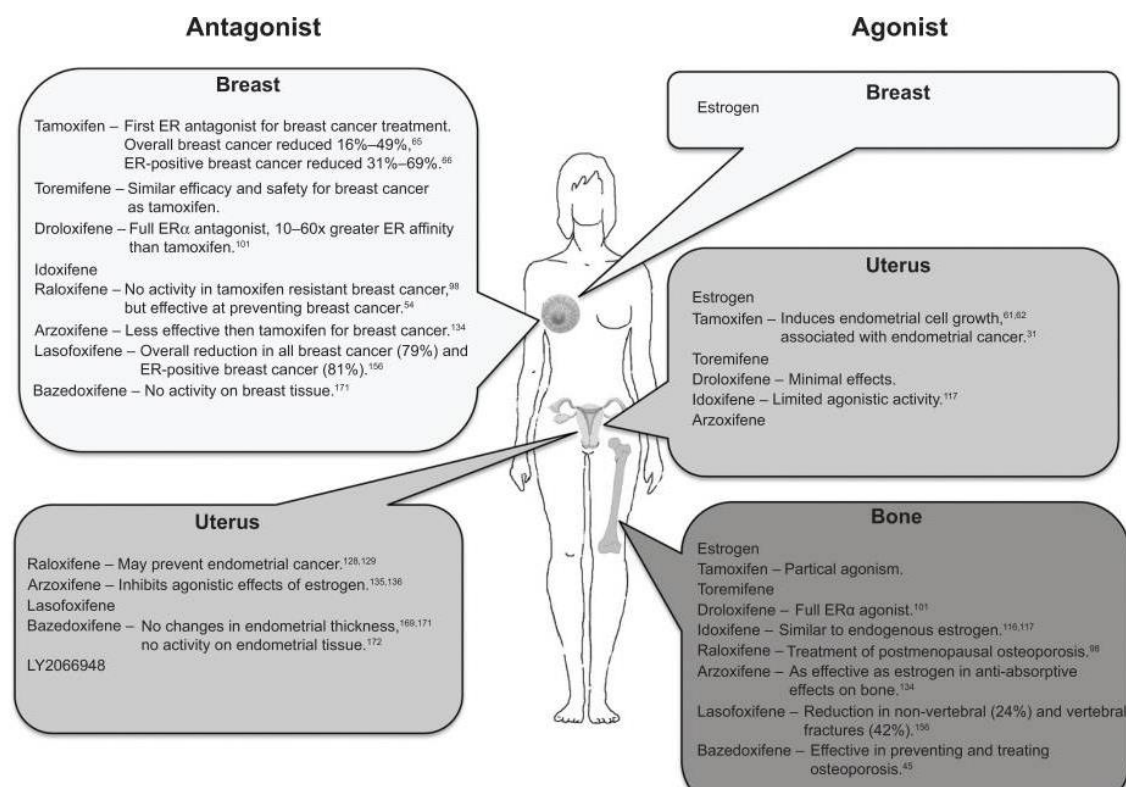
De acuerdo con los hallazgos preclínicos, el uso de tamoxifeno en la clínica se asocia con un aumento de 2 a 7 veces en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, observando la mayor parte de los casos en mujeres mayores de 50 años (36). Así, por ejemplo, la antiestrogenicidad del tamoxifeno reside en su cadena lateral que se proyecta entre las hélices 3 y 11 del receptor de estrógenos. Esta cadena lateral evita que la hélice H12 cubra el dominio de unión al ligando, provocando el reclutamiento de correpressores (NCOR1 y SMRT entre otros) y la formación de un complejo transcripcional silenciado (33). Sin embargo en el endometrio el tamoxifeno induce el reclutamiento de un coactivador (NCOA1), responsable del perfil agonista de este fármaco en el útero.

La búsqueda continua de un SERM con estimulación endometrial reducida, combinada con el hecho de que la actividad del tamoxifeno provenía de sus metabolitos hidroxilados, llevó a los químicos a diseñar SERM fenólicos de benzotiofeno, indol y naftaleno de mayor afinidad. Se han diseñado numerosos ensayos clínicos para comprobar la eficacia y seguridad de estos otros SERM, sin embargo, actualmente se utilizan como tratamientos de segunda línea (33).



**Figura 8. Esquema representativo del mecanismo de acción de los fármacos moduladores del receptor de estrógenos.** Los SERM tienen diferente afinidad en función del receptor de estrógenos al que se unan. Tanto la dimerización como el reclutamiento de correguladores son específicas del tejido donde actúan, resultando por tanto en cambios sobre la activación y/o represión de genes. **ER:** Receptor de estrógenos; **ERE:** Elementos de respuesta a estrógenos. **SERM:** Moduladores selectivos del receptor. Tomado de Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. *Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility.*





**Figura 9. Diferencias y semejanzas en los efectos (agonistas/antagonistas) de los distintos fármacos SERM en función del tejido diana donde actúen (hueso, mama o útero).** Tomado de Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. *Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility.*

#### 2.2.4.2. Degradadores Selectivos del receptor de estrógenos (SERD)

A pesar de que un gran porcentaje de tumores resistentes al tamoxifeno muestran resistencia cruzada a otros SERM, se descubrió que estos cánceres aún involucran en gran medida el eje de señalización del RE y continúan dependiendo de las vías de crecimiento mediadas por el receptor. Más importante aún, el hecho de que la señalización del receptor de estrógenos pueda permanecer activa ha impulsado la investigación de agentes mecánicamente distintos, como los SERD.

A diferencia de los SERM, los SERD son antiestrógenos que están diseñados para desestabilizar la H12 del receptor de estrógenos y funcionan al unirse e inducir la degradación del RE, inhibiendo así la dimerización y aboliendo la vía de señalización del receptor de estrógenos. La búsqueda de un agente endocrino con actividad en los cánceres de mama resistentes al tratamiento y que actúe como un antagonista global del RE para reducir los eventos adversos llevó al descubrimiento de compuestos esteroides con cadenas laterales largas como el fulvestrant.

El fulvestrant fue el primer antagonista del receptor de estrógenos en ser descrito como un antiestrógeno puro, ya que no actúa como agonista en ningún tejido con expresión del receptor de estrógenos. Se demostró que la cadena lateral del fulvestrant anula la asociación entre H12 y el resto del dominio de unión al ligando, evitando la dimerización del receptor y permitiendo una rápida degradación del complejo fulvestrant-RE a través

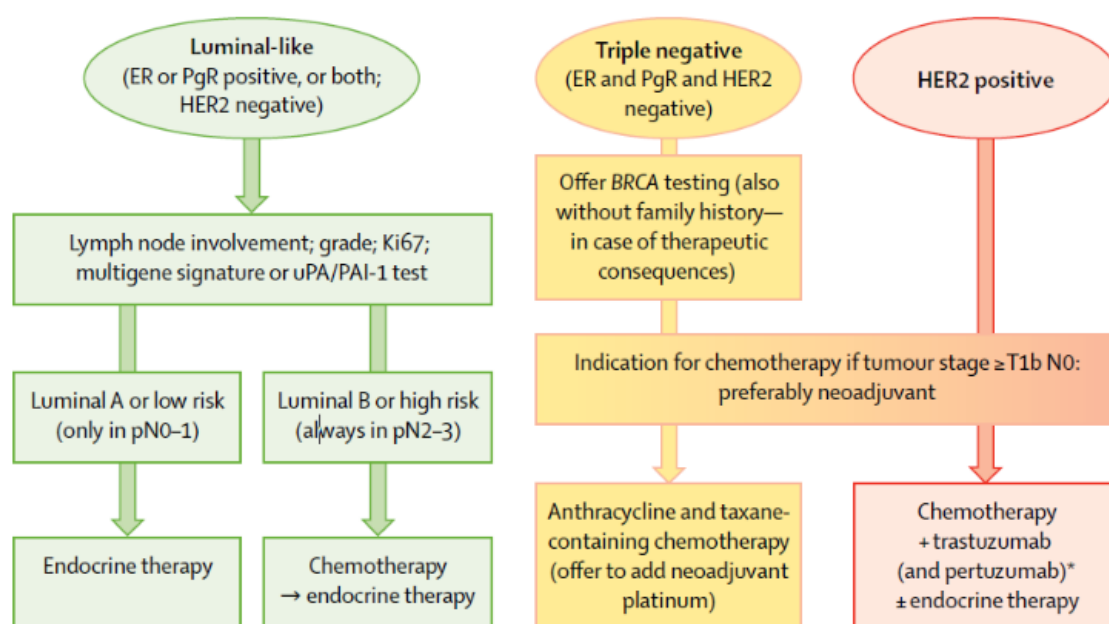


de la vía ubiquitina-proteasoma. De esta forma, no se observa una unión con el ácido desoxirribonucleico ni tampoco transcripción de los genes sensibles a los estrógenos. La ausencia de efectos agonistas permite su eficacia en los tumores resistentes al tamoxifeno. El requisito de una inyección intramuscular y las propiedades farmacocinéticas de fulvestrant han estimulado la ola actual de investigación de un SERD biodisponible por vía oral (33).

## 2.3 Quimioterapia

El tratamiento quimioterápico consiste en la administración de medicamentos, denominados antineoplásicos, quimioterápicos, o citostáticos, con el fin de interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. La quimioterapia se puede administrar por distintas vías (intravenosa, oral, transdérmica) en función del tipo de cáncer y del estadio en que este se encuentre.

Como ya hemos comentado, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y, aunque en la actualidad describimos cuatro tipos fundamentales, existe una mayor variedad biológica que explica las diferencias clínicas vistas en la práctica. Actualmente, el desarrollo de plataformas genómicas ha permitido predecir qué pacientes se benefician de la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante y también estimar mejor el riesgo de recidiva de las mujeres tratadas solo con hormonoterapia. El esquema clásico de abordaje terapéutico en función del tipo de tumor y sus características histológicas se describe en detalle en la figura 10 (37).



**Figura 10: Abordaje terapéutico clásico en el tratamiento del cáncer de mama no metastásico.** Para cada paciente, el abordaje terapéutico dependerá de las características inmunohistoquímicas del tumor, del estadio y de la estadificación axilar. La terapia endocrina siempre se ofrecerá en aquellos casos RE/RP positivos, mientras que la quimioterapia con antraciclinas y taxanos será la terapia de elección en tumores triple negativos. Tomado de Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. *Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice*.

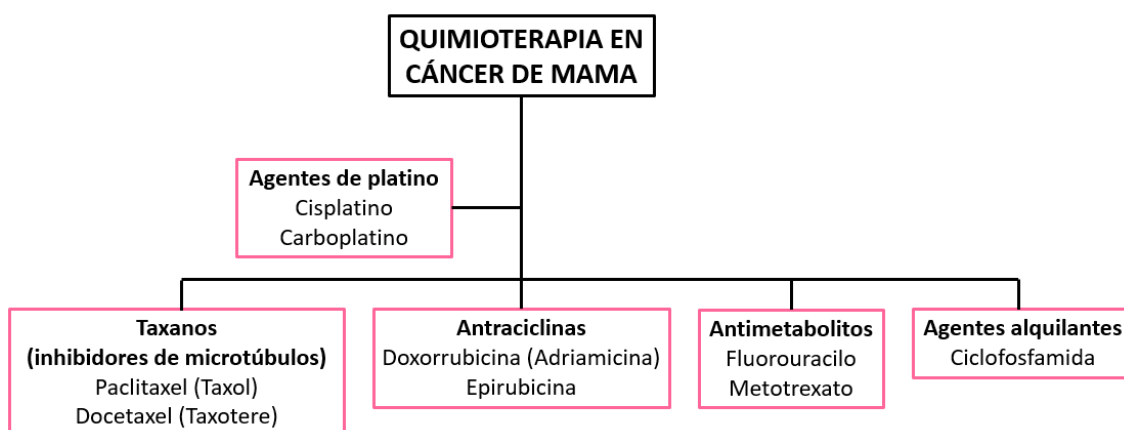
### 2.3.1 Quimioterapia adyuvante: esquemas clásicos

Se denomina quimioterapia adyuvante a la que se administra tras una intervención quirúrgica practicada para extirpar el tumor. En este caso, el objetivo es eliminar las células cancerígenas que puedan quedar todavía en el organismo a nivel microscópico.

El uso de quimioterapia adyuvante disminuye el riesgo de recidiva y aumenta la supervivencia global de las pacientes. Según el metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) (38), el empleo de los regímenes modernos con antraciclinas (comparado con no quimioterapia) consigue reducir aproximadamente en un tercio la mortalidad por cáncer de mama (RR 0,64). Sin embargo, en los casos de bajo riesgo de recaída, el beneficio absoluto puede ser pequeño, por lo que la decisión de ofrecer quimioterapia adyuvante debe individualizarse de acuerdo con los factores de riesgo del tumor y con las características de la paciente (edad, comorbilidades, etc.) (21).

Los regímenes con quimioterapia que han demostrado más beneficio en supervivencia incluyen la combinación de antraciclinas y taxanos (docetaxel o paclitaxel), preferentemente administrados de forma secuencial (figura 11). El esquema más empleado en nuestro medio consiste en aplicar cuatro ciclos de adriamicina (antraciclina) y ciclofosfamida cada tres semanas seguidos de doce ciclos de paclitaxel semanal (21). Se recomienda empezar el tratamiento sistémico con quimioterapia en las primeras seis semanas después de la cirugía, ya que la eficacia de la quimioterapia adyuvante disminuye si se administra más allá de 8-12 semanas.

El perfil de toxicidad de ambos fármacos es diferente, mientras la antraciclina es cardiotóxica y presenta una dosis máxima; los taxanos, presentan frecuentemente toxicidad hematológica, neuropatía sensitiva distal y toxicidad ungueal (19).



**Figura 11: Principales agentes de quimioterapia empleados en el cáncer de mama.**

Para las pacientes con historia de enfermedad cardíaca previa o con bajo riesgo de recidiva pueden ser apropiados esquemas sin antraciclinas.

En mujeres de edad avanzada (>70 años) es recomendable una valoración geriátrica integral antes de establecer la indicación terapéutica, ya que en función de las características de cada paciente (fragilidad, comorbilidades asociadas, etc.) puede ser

adecuado usar esquemas convencionales, esquemas adaptados o bien no administrar quimioterapia.

### **2.3.2 Quimioterapia neoadyuvante**

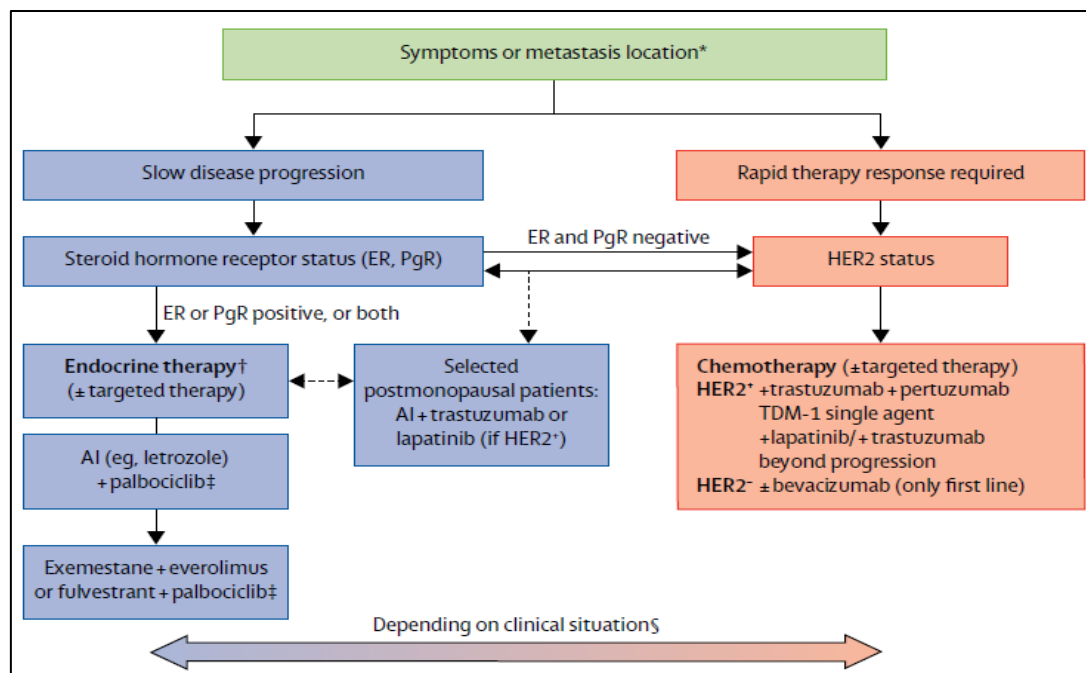
La neoadyuvancia es la estrategia terapéutica que consiste, en contraposición a la adyuvancia, en administrar un tratamiento sistémico contra el cáncer después del diagnóstico histológico del tumor, pero antes del tratamiento locorregional (habitualmente cirugía), en la enfermedad no metastásica. También se la conoce como tratamiento preoperatorio, primario o de inducción.

El tratamiento neoadyuvante tiene ventajas fundamentales que han hecho que se implemente su utilización en aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de mama. Con esta premisa, el tratamiento neoadyuvante presenta las siguientes ventajas (21):

- Tratamiento precoz de las micrometástasis.
- Facilitar cirugías menos agresivas, aumentando la tasa de cirugía conservadora.
- Información pronóstica en tumores triple negativo y HER2 positivo.
- Sirve como test de “quimiosensibilidad” *in vivo*.

### **2.3.3 Quimioterapia paliativa: cáncer metastásico**

En los últimos años, la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama metastásico ha mejorado sustancialmente gracias a los avances tanto en el tratamiento específico del cáncer como en el de las complicaciones derivadas. El objetivo del tratamiento del cáncer de mama metastásico es prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida al reducir los síntomas relacionados con el cáncer. Los marcadores biológicos como el estado del receptor hormonal, la sobreexpresión de HER2 y la carga tumoral tienen valor pronóstico y predictivo y son factores importantes para seleccionar el tratamiento apropiado (39). En general, la terapia endocrina se prefiere a la quimioterapia como tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo y HER2 negativo, empleándose la quimioterapia en aquellos tumores triple negativos o en aquellos que han desarrollado resistencias (figura 12) (37).



**Figura 12. Esquema del abordaje terapéutico en el cáncer de mama metastásico.** En pacientes con tumores RE y/o RP positivos, la terapia endocrina es siempre la primera opción, pudiendo incluirse en estos casos otras terapias dirigidas. En los tumores HER2 positivos, el tratamiento sería los anticuerpos anti-HER2 (trastuzumab). La quimioterapia será siempre una terapia adicional para aquellos tumores insensibles a hormonas o bien cuando la situación clínica de la paciente indique una rápida actuación. **AI:** Inhibidor de aromatasas; **ER:** Receptor de estrógeno; **PgR:** Receptor de progesterona; **TDM-1:** Ado-trastuzumab emtansina. Tomado de Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. *Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice*.

## 2.4 Radioterapia

La radioterapia consiste en el uso de radiación de alta energía de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. Se trata de un arma terapéutica esencial en el tratamiento del cáncer de mama porque mejora tanto el control local de la enfermedad como la supervivencia (21). En caso de quimioterapia adyuvante, se recomienda iniciar el tratamiento con radioterapia no más allá de siete meses tras la cirugía. Si no se realiza quimioterapia adyuvante, se comenzará con la radioterapia cuando el proceso de cicatrización esté finalizado (19).

La radioterapia conformada tridimensional (RTC3D) es la técnica de tratamiento considerada como estándar, aunque también se pueden utilizar técnicas de intensidad modulada (IMRT) si se precisa y técnicas de decúbito prono o *breath-hold* en aquellas pacientes que lo requieran.

Hay distintas modalidades de radioterapia adyuvante según el tipo de cirugía que se haya realizado a la paciente. De esta manera, la radioterapia podría aplicarse:

- **Sobre la glándula mamaria:** es el tratamiento de elección tras haber realizado cirugía conservadora y en los casos de tumores infiltrantes, aunque en

determinadas ocasiones se puede considerar la irradiación parcial en tumores con receptores hormonales positivos sin invasión vascular.

- **Sobre la pared torácica:** se realiza esta técnica tras la mastectomía radical en tumores de estadios avanzados (T3-T4) y en todos los tumores con afectación ganglionar.
- **Sobre cadenas ganglionares:** se realiza tras la biopsia selectiva del ganglio centinela siempre que haya afectación clínica o histológica de la misma.
- **Radioterapia intraoperatoria:** es una modalidad que permite administrar altas dosis de radiación ionizante durante la intervención quirúrgica sobre el tumor o lecho quirúrgico post-resección. El objetivo de la misma es mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad por menor irradiación de tejidos sanos, mejorando la calidad de vida de las pacientes con buen resultado pronóstico. Existen varias modalidades de radioterapia intraoperatoria, siendo las más extendidas la terapia con electrones liberada mediante aceleradores lineales y la braquiterapia.

## 2.5 Terapias frente a tumores HER2 positivos

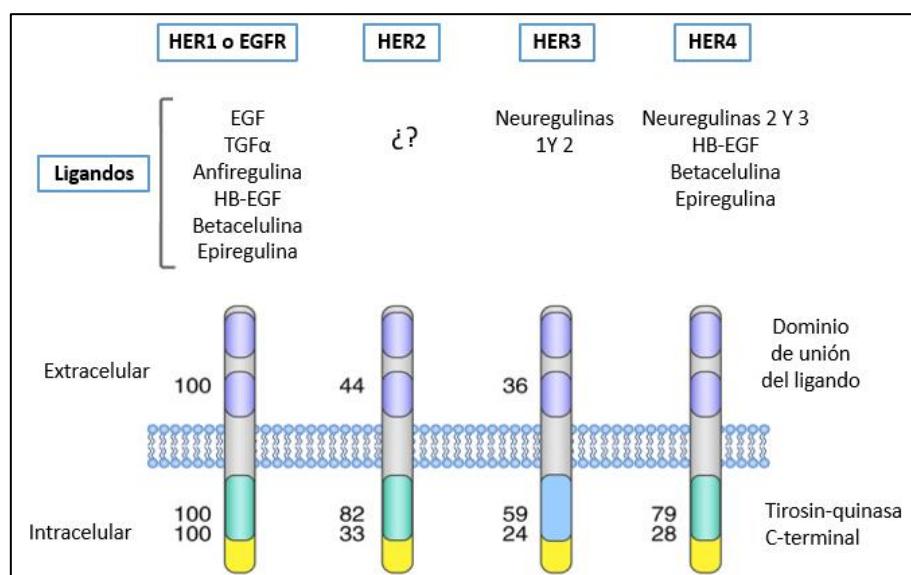
El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) se encuentra sobreexpresado en 20-25% de los tumores mamarios. Este oncogén se localiza en el cromosoma 17 y su función principal se basa en la activación de un receptor transmembrana tirosina quinasa que inicia señales de transducción en las vías de la fosfatidilinositol-3-quinasa/proteína quinasa B/proteína mTor (PI3K/AKT/mTor) y en la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (Ras/Raf/MEK/ERK). Como consecuencia, se induce la proliferación descontrolada de las células epiteliales mamarias, invasión y desarrollo del cáncer.

La familia del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) consta de cuatro receptores diferentes: HER1 o EGFR, HER2, HER3 y HER4. Una característica de estos receptores es que, en ausencia de ligando, las proteínas HER2 son capaces de dimerizarse con otro miembro de la familia, provocando el reclutamiento de varios adaptadores y activando numerosas vías de transducción de señales. El receptor HER2 no tiene ligandos conocidos y HER3 no tiene actividad intrínseca de tirosina quinasa (figura 13).

La sobreexpresión de HER2 está estrechamente asociada con la capacidad de multiplicación e invasión de las células tumorales, de manera que se ha visto que hay una rápida progresión local y metástasis a distancia en los tumores HER2 positivos. Además, la sobreexpresión de HER2 se asocia con una inhibición de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), así como con una reducción de la sensibilidad *in vitro* al tamoxifeno y a los inhibidores de la aromatasa (40).

El estudio y desarrollo de terapias basadas en el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra HER2 ha dado lugar a un beneficio clínico incomparable en este subconjunto de pacientes. La inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales dirigidos contra HER2, como trastuzumab y pertuzumab, en combinación con quimioterapia ha mejorado los resultados clínicos de las pacientes con cáncer de mama

metastásico HER2 positivo (HER2+), ya que se ha demostrado que estos agentes mejoran la mediana de supervivencia general hasta 57 meses (40).



**Figura 13. Representación esquemática de la familia del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y de sus ligandos.** EGF: factor de crecimiento epidérmico; HB-EGF: factor de crecimiento ligado a heparina; TGF $\alpha$ : factor de crecimiento tumoral alfa. *Modificado de la figura de Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer.*

## 2.5.1 Trastuzumab

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal murino humanizado de clase IgG1, diseñado para unirse al dominio extracelular del receptor HER2 y prevenir la activación de su dominio tirosina-quinasa por medio de varios mecanismos. Entre éstos están el bloqueo directo de la dimerización de HER2 independiente del ligando, el aumento de la destrucción del receptor mediada por endocitosis y la activación del sistema inmune que permite el reclutamiento de células inmunes efectoras responsables de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos; además se cree que puede inhibir la angiogénesis tumoral e inducir la detención del ciclo celular y la apoptosis (40). Desde su lanzamiento en 1998, trastuzumab se ha convertido en el tratamiento base para pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 tanto en situaciones adyuvantes como metastásicas. Una gran cantidad de datos muestra que trastuzumab combinado con quimioterapia puede reducir casi el 50% del riesgo relativo de recurrencia y metástasis (40).

Generalmente se administra por vía intravenosa semanalmente o cada ciclo de 3 semanas a dosis basada en el peso corporal. Los efectos adversos derivados de su uso incluyen toxicidad cardíaca aguda, síntomas gastrointestinales, deficiencias hematológicas menores y síntomas pulmonares. La tasa de incidencia de toxicidad severa es aproximadamente del 1% (40), siendo el daño cardíaco el factor limitante más importante para el uso de trastuzumab. También se ha visto que la administración previa o concomitante de los agentes de quimioterapia de tipo antraciclina y trastuzumab puede resultar en un alto riesgo de daño cardíaco irreversible dependiente de la dosis (41).

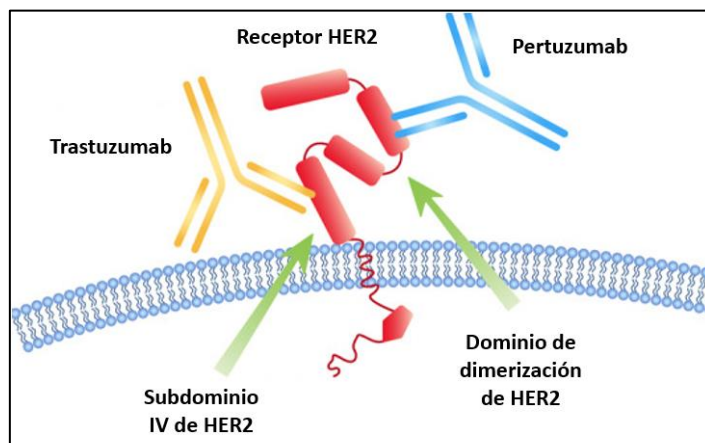
En cuanto a la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab, se ha aprobado su uso durante un año como recomendación estándar. Según el seguimiento de 11 años del ensayo clínico de Goldhirsch y colaboradores (42), el uso de trastuzumab como terapia adyuvante para el cáncer de mama HER2 positivo durante dos años no agregó ningún beneficio respecto a su uso durante un año, en cambio se observó un aumento en la toxicidad cardíaca.

El uso de trastuzumab como terapia neoadyuvante sigue hoy en día en estudio y son necesarios más ensayos prospectivos para validar su aprobación.

### 2.5.2 Pertuzumab

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que previene la heterodimerización de HER2 con HER3, al interferir en la vía de señalización dependiente de ligando mediada por HER3, e inhibiendo así la proliferación de las células tumorales. Este fármaco inactiva múltiples redes de señalización intracelulares y, de forma complementaria a trastuzumab, desencadena una reacción citotóxica dependiente de anticuerpos.

El trastuzumab y el pertuzumab se unen a diferentes regiones de la proteína HER2. Así por ejemplo el trastuzumab suprime la actividad de HER2 pero no inhibe la heterodimerización; mientras que pertuzumab tiene la capacidad de unirse al subdominio de dimerización extracelular del receptor HER2, lo que reduce la señalización intracelular (figura 14).



**Figura 14. Representación esquemática del mecanismo de acción de trastuzumab y pertuzumab.** Modificado de la figura de Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer.

Aunque la monoterapia con pertuzumab solo ha mostrado una modesta eficacia anti-HER2, puede haber un efecto sinérgico cuando se combina con trastuzumab. El pertuzumab también puede ser eficaz en tumores con niveles normales de HER2 pero con niveles altos de HER1 o tumores mamarios con características de sobreexpresión de HER2 de bajo nivel. Hasta ahora, la eficacia de pertuzumab para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo se ha confirmado con éxito en varios ensayos clínicos, un ejemplo es el estudio CLEOPATRA (43) en el que se describe una tasa de reducción de la enfermedad del 40% con múltiples respuestas completas y parciales. Por último, la

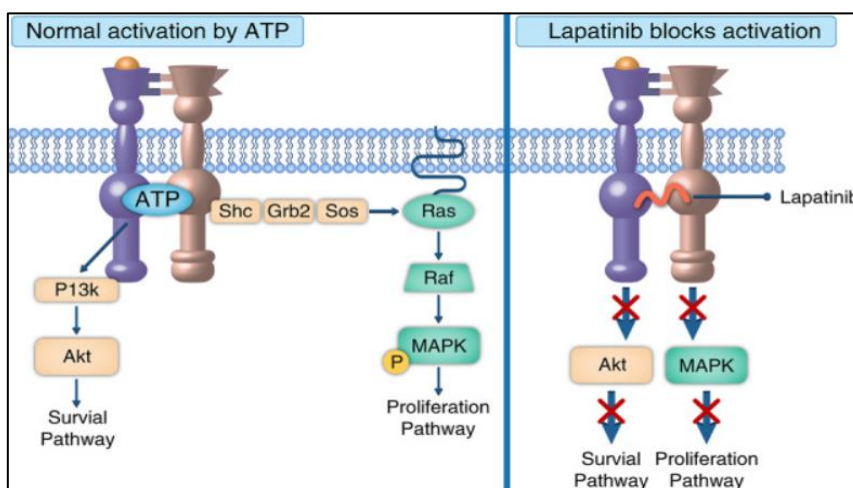
combinación de pertuzumab con trastuzumab y docetaxel se considera el tratamiento de primera línea en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo (40).

### 2.5.3 Lapatinib

El lapatinib es el único anticuerpo monoclonal aprobado que actúa como bloqueador intracelular de los receptores HER2 y HER1 simultáneamente, logrando mayores efectos inhibidores generales. Su mecanismo de acción se basa en que compite con la molécula de adenosín-trifosfato (ATP), bloquea la señalización del receptor tirosina quinasa y evita su autofosforilación y los eventos de señalización posteriores (figura 15).

El lapatinib está especialmente aprobado para pacientes con cáncer de mama en estadio avanzado positivos para HER2. Un estudio preclínico (44), mostró que lapatinib inhibía el crecimiento de células cancerígenas HER2 positivas que eran resistentes a trastuzumab y aumentaba el efecto apoptótico de los anticuerpos anti-HER2. Esto sugiere que el lapatinib puede ser eficaz para el tratamiento de pacientes HER2 positivos que son resistentes al trastuzumab.

El lapatinib tiene la capacidad de difundir en el sistema nervioso central (SNC) y en varios ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que las metástasis a nivel del SNC pueden reducirse mediante la administración de lapatinib junto con quimioterapia (45).



**Figura 15. Representación del mecanismo de acción del Lapatinib.** ATP: adenosín-trifosfato; Akt: proteína quinasa B; PI3k: Fosfatidil-Inositol-3-quinasa; Sch: proteína transformadora; Grb2: proteína 2 unida al factor de crecimiento; Sos: factor de intercambio de nucleótidos de guanina; Ras: proteína Ras; Raf: proteína Raf; MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos. Tomada de Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer.

Los efectos adversos más frecuentes derivados del uso de lapatinib son diarrea, alteraciones eritrosensoriales, náuseas y vómitos, erupción cutánea, y fatiga. Además, la incidencia de toxicidad cardíaca parece ser menor con lapatinib que con trastuzumab.

### 2.6. Terapias frente a tumores triple negativos (TNBC)

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) hace referencia a un subgrupo de tumores que no expresan receptores hormonales (RE, RP) ni HER2, que representa entre un 15-



20% de todos los cánceres de mama y es más prevalente en mujeres jóvenes, descendientes de africanos e hispanos y portadoras de mutaciones deletéreas de la línea germinal en genes de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA1 y BRCA 2) (46). Los TNBC son especialmente agresivos y los pacientes tienen mayor tendencia a desarrollar de manera temprana metástasis a distancia y metástasis cerebrales, con respecto a pacientes con tumores de mama con otros fenotipos (47).

Los tumores TNBC son un reto terapéutico debido a la falta de dianas contra las que se pueden dirigir las terapias. El tratamiento sistémico del cáncer de mama TNBC todavía se limita en gran medida al uso de quimioterapia. Los estadios iniciales (T1 N0) tienen muy buen pronóstico incluso sin la administración de quimioterapia adyuvante (48). Dado el comportamiento clínico agresivo de muchos carcinomas triple negativo y la ausencia de otros tratamientos complementarios eficaces, se recomienda quimioterapia adyuvante tras la cirugía para todos los tumores mayores de 0,5 cm sin afectación axilar y para aquellos con afectación axilar independientemente del tamaño tumoral (21). Otro factor pronóstico que se está incorporando al algoritmo terapéutico es la presencia de alta infiltración linfocitaria (mayor del 30 %) en el tumor, lo que conlleva una reducción notable en el riesgo de recaída aun en ausencia de quimioterapia adyuvante (21). En este contexto, varios ensayos están investigando actualmente el papel de agentes novedosos como la inmunoterapia, cuyo objetivo es potenciar la respuesta inmunitaria contra el tumor.

La quimioterapia neoadyuvante, basada en la combinación de antraciclinas y taxanos de manera secuencial, es el enfoque preferible en pacientes con enfermedad localmente avanzada (estadios II-III) o en aquellos que no son candidatos para una cirugía inicial (21).

## **2.7. Resumen global del abordaje clásico del cáncer de mama**

Una vez explicadas las distintas modalidades terapéuticas de las que disponemos hoy en día es necesario que hagamos una vista global de las mismas para poder elaborar un esquema de tratamiento que podamos seguir en los pacientes con cáncer de mama (figura 16). Debemos tener en cuenta que actualmente el tratamiento del cáncer de mama es individualizado y que el abordaje de cada paciente se decide en un comité de expertos que engloba a profesionales de diferentes especialidades médicas, con el fin de consensuar en cada caso la mejor estrategia a seguir.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA

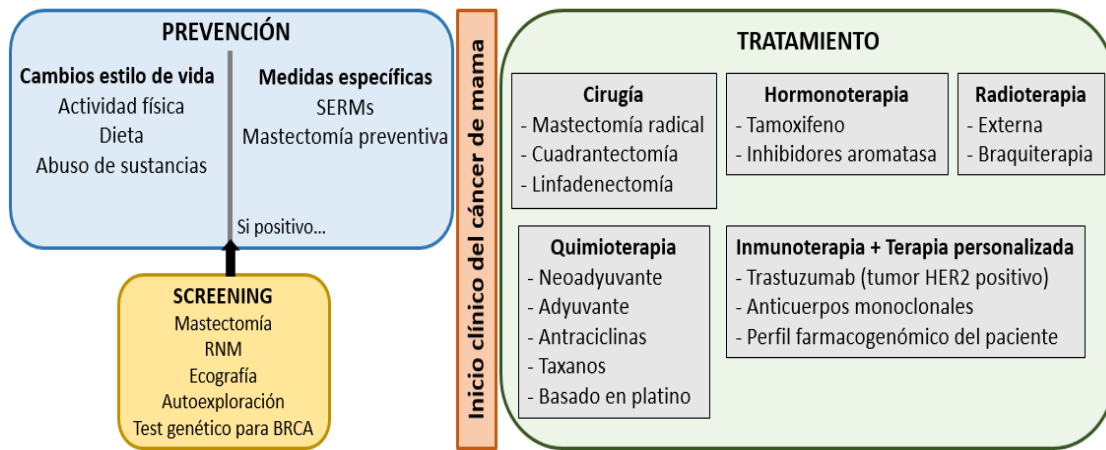


Figura 16. Esquema del abordaje terapéutico general en el cáncer de mama.

## CAPÍTULO 3. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER DE MAMA

---

### 3.1 Huella genética

Los tratamientos quimioterápicos adyuvantes han contribuido a reducir de forma sustancial la recurrencia de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, su uso no está exento de efectos adversos y por lo tanto los beneficios absolutos de la quimioterapia en pacientes con un riesgo bajo de recurrencia pueden no ser lo suficientemente importantes frente a los riesgos que este tipo de terapia conlleva. Por ello, es necesario desarrollar algunas pruebas diagnósticas y/o identificar marcadores tumorales que permitan mejorar la selección de pacientes para quienes se podría evitar la quimioterapia (figura 17).

#### 3.1.1 Test genéticos

La genómica y la capacidad de evaluar simultáneamente la expresión de múltiples genes han llevado al desarrollo de perfiles de expresión génica, que han sido validados para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad que pueden beneficiarse del uso de quimioterapia adyuvante.

Las pruebas genómicas Mammaprint®, OncotypeDX®, EndoPredict® y Prosigna™ (PAM50®), se han desarrollado con la finalidad de pronosticar el riesgo de recidiva o de mortalidad en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama. Estas pruebas genéticas se basan en la expresión diferencial de un determinado número de genes en células sanas y en células tumorales. Además, dos de estas pruebas genómicas, EndoPredict® y Prosigna™, combinan los resultados de expresión génica con parámetros clínico-patológicos en un intento de afinar y mejorar la estimación del riesgo de recaída de las pacientes.

##### 3.1.1.1. OncotypeDX®

El test genético OncotypeDX® utiliza la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-qPCR) para evaluar la expresión de 21 genes, 16 relacionados con el cáncer de mama y cinco genes de referencia, en el ARN obtenido de tejido tumoral en parafina. El resultado se da como puntuación de recurrencia (RS), que varía de 0 a 100, permitiendo estratificar a los pacientes en tres niveles: bajo riesgo (0-10), intermedio (11-25) y alto riesgo (26-100) (49).

Es la plataforma pronóstica mejor validada, sobre todo en pacientes con ganglios negativos. Gracias al estudio *“The Trial Assigning Individualized Options for Treatment”* (TAILORx) (50) se vio que en pacientes con cáncer de mama RE+/RP+, HER2- y con ganglios axilares negativos, cuando la puntuación RS es mayor de 25, el beneficio de la quimioterapia es alto; mientras que si es menor de 25 no suele haber beneficio de la quimioterapia añadida a la hormonoterapia.

En cuanto a las pacientes con afectación ganglionar, hay más controversia: en la práctica clínica no existe unanimidad ya que en algunos centros se administra quimioterapia

directamente en todos los casos y en otros centros se aplica el test. En la actualidad hay un estudio en marcha *“Rx for Positive Node, Endocrine Responsive breast cancer”* (RxPONDER) (51) en el que se evalúa el papel de OncotypeDX en pacientes con RE+/RP+, HER2- y de uno a tres ganglios linfáticos afectados, que intentará arrojar luz sobre este tema.

En resumen, la prueba OncotypeDx es hasta la fecha, la única plataforma genómica validada como factor predictivo del beneficio de la quimioterapia. Su uso está recomendado tanto por la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) como por las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para la toma de decisiones en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama en estados iniciales, receptor de estrógeno positivo, HER2 negativo, premenopáusicas y postmenopáusicas, tanto con ganglios negativos como de uno a tres ganglios positivos.

### 3.1.1.2. MammaPrint®

MammaPrint® es una plataforma génica que se basa en la tecnología de *microarrays* para evaluar el nivel de expresión de 70 genes en una muestra del tumor obtenida quirúrgicamente, y que aporta información sobre el riesgo de recurrencia (5-10 años) de una paciente intervenida de cáncer de mama.

La principal evidencia clínica para el uso de esta prueba viene derivada del estudio de Cardoso y colaboradores *“Microarray in Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy”* (MINDACT) (52). Se trata de un ensayo en fase III con pacientes sin afectación ganglionar (N0) o de 1 a 3 ganglios afectados (N1) para la selección de quimioterapia adyuvante. Los resultados del mismo sugieren que esta plataforma puede identificar pacientes con pocas probabilidades de recidiva a pesar de características clínicas de alto riesgo; de él se deriva que aproximadamente el 46% de las mujeres con cáncer de mama que tienen un alto riesgo clínico podrían no necesitar quimioterapia.

Este test no se debe usar en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo ni triple negativo, dada la ausencia de datos en estas poblaciones (21). Recientemente, y a la luz de los datos del estudio MINDACT, la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) ha recomendado el uso de MammaPrint® para (53): pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo, HER2 negativo, de alto riesgo clínico para guiar las decisiones sobre evitar la quimioterapia; además, actualmente es la única prueba genómica que se utilizará para orientar las decisiones de tratamiento en pacientes con cáncer de mama precoz con 1-3 ganglios linfáticos afectados.

De igual manera en el último consenso de St.Gallen (2017) (54), se recomienda esta prueba tanto para pacientes con ganglios linfáticos negativos como para aquellas con ganglios linfáticos positivos. De hecho, cada una de las cuatro guías que incluyeron en 2017 una revisión de los resultados publicados de este estudio único han añadido o ampliado la recomendación de MammaPrint®.

El futuro de MammaPrint® pasará por la selección de pacientes no solo para tratamiento adyuvante, sino también para la toma de decisiones en el contexto neoadyuvante, intentando desescalar al máximo la intensidad del tratamiento de las pacientes con

cáncer de mama RE positivo/HER2 negativo; en este sentido estamos pendientes del estudio *“Measuring the Impact of MammaPrint® on Adjuvant and Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer Patients: A Prospective Registry”* (IMPACT) (55).

#### 3.1.1.3. EndoPredict®

EndoPredict® es un perfil de expresión génica diseñado para predecir el riesgo de metástasis a distancia a 10 años en pacientes con cáncer de mama RE+/HER2- tratadas únicamente con terapia endocrina. Valora los niveles de expresión de 11 genes mediante RT-qPCR (8 genes relacionados con cáncer y 3 genes de referencia) a partir de tejido tumoral fijado en formol e incluido en parafina, y calcula un índice de riesgo molecular denominado EP1. La puntuación EP1 tiene un rango de valores que va desde 0 a 15, siendo 5 el punto de corte que permite discriminar dicotómicamente entre las categorías de bajo y alto riesgo de metástasis a distancia. Además, combina dos variables clínico-patológicas (tamaño del tumor y estado ganglionar) con el índice EP1, lo que permite establecer un índice EP clínico.

En 2011, Filipits y colaboradores llevaron a cabo un ensayo clínico (56) para validar el uso de EndoPredict®. En él evaluaron la supervivencia libre de recurrencia local en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RE+/HER2-, con ganglios negativos o positivos, tratadas con terapia endocrina; se vio que el tiempo libre de recurrencia local fue significativamente mayor en aquellas que tenían un bajo riesgo de acuerdo a la puntuación EndoPredict®.

Actualmente EndoPredict® está incluido en la última guía sobre cáncer de mama publicada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) como test de segunda generación con valor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos y HER2 negativo (20).

#### 3.1.1.4. Prosigna™

Prosigna™ (PAM50®) es un test de 50 genes (analizados mediante RT-qPCR) que tiene en cuenta el tamaño del tumor ( $\leq 2$  cm o  $>2$  cm) y el estado positivo de los ganglios. Genera una puntuación de riesgo de recurrencia (ROR) correlacionada con la probabilidad de recurrencia a los diez años y estadifica a las pacientes como de alto, medio o bajo riesgo.

Su utilidad pronóstica ha sido demostrada en varios estudios (57) (58). En ellos se observó que una paciente con un riesgo bajo de recurrencia de metástasis a distancia (ROR  $<3,5\%$ ) es poco probable que se beneficie de la quimioterapia adyuvante, sin mencionar la relación beneficio/daño desfavorable con respecto a los efectos secundarios del tratamiento (49). El PAM50, por tanto, ayuda a evitar un sobretratamiento injustificado.

Además, en otro ensayo clínico (59) se observó que los tumores HER2 positivos identificados por esta plataforma eran los que mejor respondían a las terapias anti-HER2 dentro del total de pacientes con sobreexpresión de HER2 por los métodos histológicos convencionales (21).

### 3.1.2. Nuevos marcadores

La proteasa sérica activadora del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) es una enzima que mediante su unión específica a un receptor de membrana (uPAR), permite la conversión de plasminógeno a plasmina. Este complejo enzimático, junto con otras metaloproteasas, contribuye a la degradación de gran parte de los componentes de la matriz extracelular, lo que se asocia con el proceso de invasión tumoral y de metástasis. La migración celular se ha relacionado con la unión de determinadas moléculas de adhesión a ligandos asociados a la matriz extracelular. La interacción de estas moléculas o, por el contrario, la acción de otras con carácter inhibitorio como las serpinas, inhibidoras del activador de plasminógeno tipo 1 y tipo 2 (PAI-1 y PAI-2), regulan esta migración al facilitar o inhibir el anclaje celular a la matriz extracelular (60).

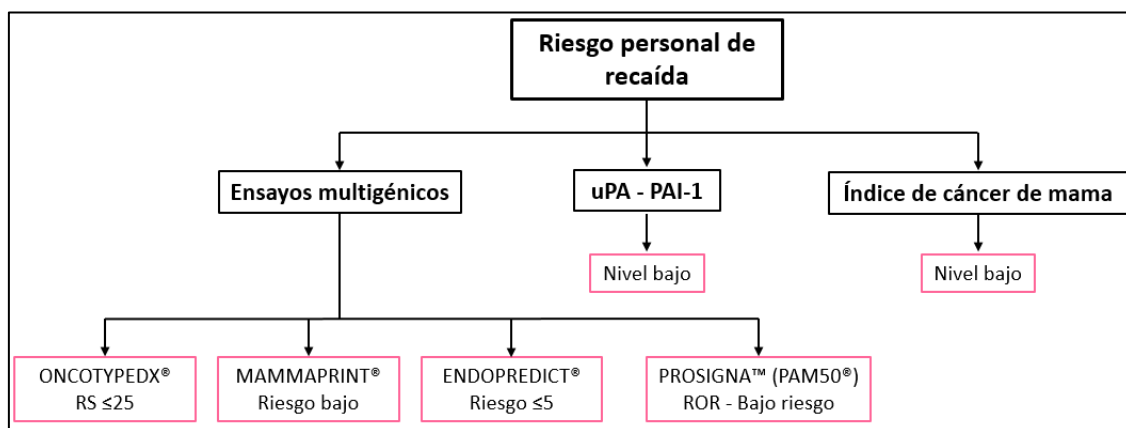
Desde finales de la década de los ochenta se vio que unos niveles elevados de actividad uPA en el tejido tumoral mamario se asocian con un incremento en las recurrencias tumorales de mama (60). Concretamente, se han relacionado los altos niveles de uPA, uPAR y PAI-1 con un peor pronóstico, mientras que, niveles elevados de PAI-2 se asocian con mejor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama (60).

Tanto los niveles de uPA como los de PAI-1 se consideran de especial utilidad en la valoración del pronóstico de pacientes con cáncer de mama, especialmente cuando no existe afectación ganglionar. En cuanto a su utilidad predictiva, estudios iniciales (61) apuntaron a que concentraciones elevadas de uPA o PAI-1 se relacionan con baja respuesta a hormonoterapia en enfermedad avanzada recurrente; mientras que, altas concentraciones simultáneas de ambos marcadores se asocian con un efecto beneficioso de la quimioterapia.

Los resultados de un ensayo clínico (62) para evaluar la utilidad del cociente uPA/PAI-1 en casos de cáncer de mama sin afectación ganglionar, muestran que la valoración conjunta del grado tumoral con los niveles de uPA/PAI-1 puede evitar la administración de quimioterapia adyuvante hasta en el 39% de las pacientes.

De acuerdo al estudio desarrollado por Jänicke y colaboradores (63), los pacientes con cáncer de mama que presentan valores determinados mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de uPA menores a 3 ng/mg y de PAI-1 menores a 14 ng/mg, tienen un pronóstico significativamente mejor que aquellos en los que uno o ambos marcadores se encuentran por encima de esas cifras. En dicho estudio se muestra, en casos con ganglios negativos, que aquellas pacientes que presentan niveles bajos de uPA y PAI-1 presentan buen pronóstico a pesar de no recibir quimioterapia adyuvante, incluso en el seguimiento a 10 años: solo un 10% habían fallecido y un 13% desarrollaron recurrencias o metástasis. De hecho, la supervivencia supera el 90% si se considera la administración de hormonoterapia en pacientes con tumores que expresan receptores hormonales. Por tanto, esto permitiría seleccionar los casos de estadios precoces, sin afectación ganglionar, en los que se podría evitar la administración de quimioterapia.

Actualmente la American Society of Clinical Oncology considera como medida de alta evidencia científica pero con recomendación débil, el análisis de uPA/PAI-1 en cánceres de mama sin afectación ganglionar con receptores hormonales positivos y HER2 negativo a la hora de indicar la quimioterapia (62). En casos de tumores triple negativos o con sobreexpresión de HER2, este marcador no debe utilizarse en la toma de decisiones debido a la evidencia insuficiente (64).



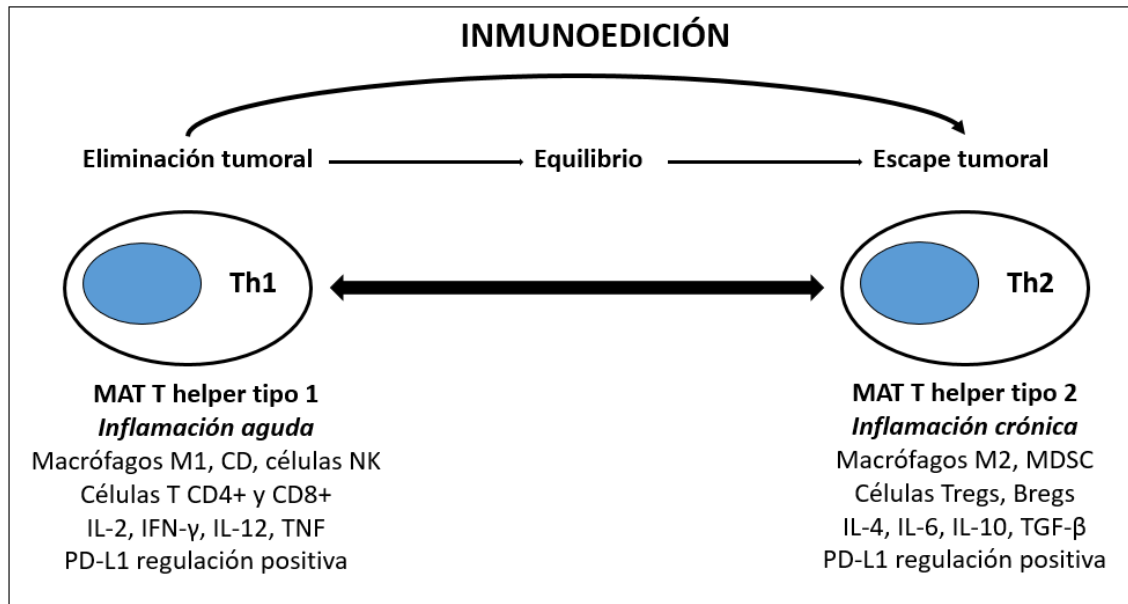
**Figura 17. Resumen de pruebas genéticas y marcadores tumorales para discriminar pacientes en quienes evitar la quimioterapia.** Representa la contribución de la firma genética en la decisión de tratamientos libres de quimioterapia en tumores con receptores hormonales positivos o HER2 positivo. **PAI-1**: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1; **ROR**: Puntuación de riesgo de recurrencia; **RS**: Puntuación de recurrencia; **uPA**: proteasa sérica activadora del plasminógeno tipo uroquinasa. Modificado de Foulon A, et al. *Beyond Chemotherapies: Recent Strategies in Breast Cancer Treatment*.

### 3.2. Inmunoterapia

La inmunoterapia es un concepto bastante amplio que hace referencia a una serie de tratamientos biológicos que provocan la potenciación o el debilitamiento de los mecanismos inmunitarios del propio paciente para tratar diferentes tipos de enfermedades. Por lo que respecta a la inmuno-oncología, es la administración de inmunoterapia destinada a tratar específicamente el cáncer.

Para poder comprender el éxito en el desarrollo de la inmunoterapia es necesario establecer las bases que relacionan el sistema inmunitario con el cáncer. Actualmente sabemos que el sistema inmunológico juega un papel activo en el desarrollo y el control del tumor, y el cambio en su respuesta a medida que el cáncer progresa se caracteriza por la immunoedición (figura 18) (65). Más concretamente, la immunoedición se caracteriza porque al principio de la tumorigénesis mamaria se activa la inmunidad innata en respuesta a la inflamación aguda, lo que da como resultado la producción de interleucina-12 (IL-12) e interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), estableciéndose un entorno T helper tipo 1 en el sitio del tumor. Durante esta fase las células dendríticas maduran, procesan los antígenos asociados a tumores y migran a los ganglios linfáticos que drenan el tumor para presentar el antígeno a las células T CD4 positivas y CD8 positivas vírgenes, lo que da como resultado una respuesta inmunitaria que finalmente lisa las células tumorales. Esta respuesta inmune inicialmente consigue un rechazo completo del tumor incipiente. Sin embargo, la presión que impone conduce a la selección de variantes de células tumorales que escapan a la respuesta inmune. Finalmente, hay un cambio de

inflamación aguda a crónica, estableciendo así un complejo microambiente tumoral (MAT) constituido por células inmunosupresoras (células T reguladoras, células supresoras derivadas de mieloides y células B), y células estromales (fibroblastos y células endoteliales) que permiten un escape inmunológico manifiesto y la progresión del tumor. Durante este cambio, la respuesta de las células T CD4 se desvía de T *helper* tipo 1 a T *helper* tipo 2 (65).



**Figura 18. Esquema de la inmunoedición y del papel dualista del sistema inmunológico en el cáncer de mama.** Abreviaturas: **CD**: células dendríticas; **IFN- $\gamma$** : interferón-gamma; **IL-2**: interleucina-2; **IL-4**: interleucina-4; **IL-6**: interleucina-6; **IL-10**: interleucina-10; **IL-12**: interleucina-12; **MAT**: microambiente tumoral; **MDSC**: células supresoras derivadas de mieloides; **NK**: natural killer; **PD-L1**: ligando 1 de muerte programada **TGF- $\beta$** : factor de crecimiento transformante-beta; **Th1**: T ayudante tipo 1; **Th2**: T ayudante tipo 2; **TNF**: factor de necrosis tumoral. *Modificado de Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes.*

A partir del descubrimiento del proceso de cambio en la respuesta inmune se han estudiado diferentes dianas para la inmunoterapia. Se están desarrollando fármacos que actúen fomentando la respuesta a antígenos tumorales, ampliando las señales estimuladoras o disminuyendo las señales inhibitoras (66). En cualquier caso, se busca incrementar o reparar el sistema inmune para obtener una respuesta más específica e intensa contra las células malignas (65). A continuación, comentaremos las principales vías de inmunoterapia estudiadas hasta ahora y la propuesta para su utilización en la práctica clínica.

### 3.2.1. Vacunas contra el cáncer de mama

El objetivo de las vacunas contra el cáncer de mama es inducir un fuerte ataque inmunológico específico contra las células tumorales y esto se puede lograr mediante la introducción en el organismo de antígenos relacionados con las células tumorales, o mediante la activación de las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas (66). Con esta terapia también se ha planteado la posibilidad de conseguir una respuesta mantenida en el tiempo gracias a la capacidad de memoria que tiene el



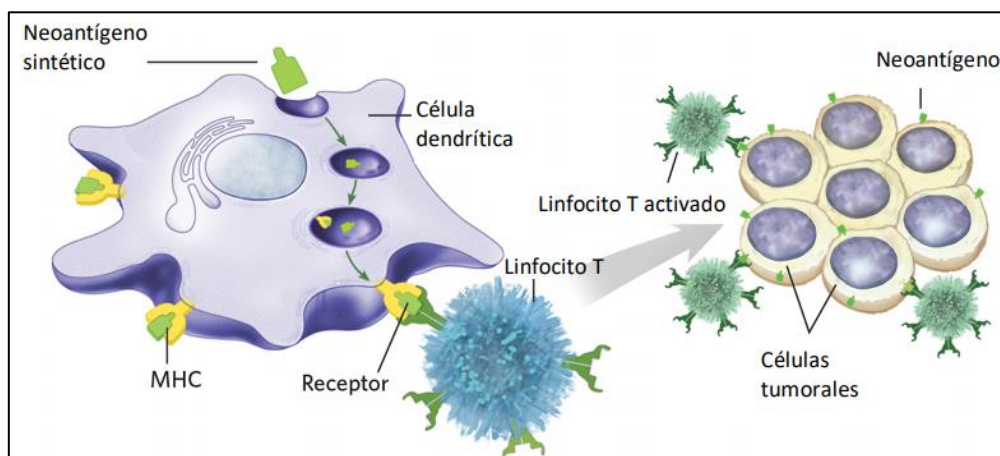
sistema inmune, y de esta forma lograr que disminuya el riesgo de recidiva tras finalizar el tratamiento (67).

Se han utilizado varias estrategias para el desarrollo de vacunas entre las que se incluyen vacunas de péptidos, vacunas de proteínas recombinantes, vacunas de células dendríticas, vacunas de células tumorales completas, vacunas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y vacunas de vectores virales recombinantes (68).

### 3.2.1.1. Vacunas antígeno-específicas

Históricamente, las vacunas contra el cáncer de mama han incorporado antígenos que se sobreexpresan en los tumores en relación con los tejidos normales (conocidos como antígenos asociados a tumores) o que están restringidos al tejido mamario (a estos últimos se les denomina neo-antígenos) (65). (Figura 19).

Concretamente para el cáncer de mama entre los antígenos asociados se incluyen HER2, la mucina-1 (MUC1), la proteína supresora de tumores p53, antígenos carcinoembrionarios (CEA) y la transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT). Hoy en día, se están estudiando y desarrollando vacunas dirigidas contra HER2 y contra MUC1 en diversos ensayos clínicos.



**Figura 19. Esquema del mecanismo de acción de las vacunas antígeno-específicas.** Las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, internalizan los péptidos específicos del cáncer incluidos en la vacuna y los muestran en su superficie con la ayuda de proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Esto activa los linfocitos T (azul) que se unen a esos neoantígenos para diferenciarse en células T efectoras o asesinas (verdes) que movilizan una reacción inmunitaria contra las células cancerosas. *Basado en Hundal J, Mardis ER. TheScientist.*

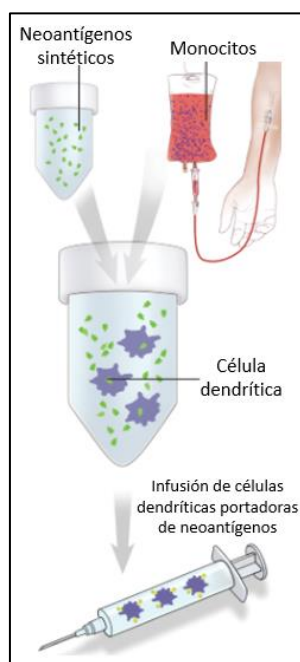
Un ejemplo de vacuna basada en antígenos, y actualmente, la que se encuentra en mayor desarrollo es Neli pepimut-S (67). Se trata de una vacuna HER2-específica que combina el dominio extracelular E75 de la molécula HER2 con el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). En los ensayos realizados (70) se ha probado la vacuna como adyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo con metástasis ganglionares o sin ellas pero con alto riesgo de desarrollarlas. En dichos estudios se ha visto una disminución de las recurrencias y un aumento del tiempo libre de enfermedad; además, se ha comprobado que la toxicidad de este tratamiento es baja y que es eficaz aumentando la respuesta del sistema inmune, concretamente de los linfocitos T CD8

positivos. De forma inesperada, se ha visto que este aumento es mayor en el grupo de pacientes con una sobreexpresión de HER2 no muy intensa, aunque todavía no se ha llegado a comprender el porqué de este efecto (67).

Por otro lado, tenemos las vacunas MUC1-específicas. La mayor parte de las células del cáncer de mama van a expresar MUC1, una mucoproteína cuya expresión alterada favorece el desarrollo de carcinomas epiteliales pues promueve la adhesión celular, bloquea las señales apoptóticas y regula las señales de crecimiento celular (66). La principal vacuna desarrollada contra este antígeno tumoral es Theratope, que ha sido probada en pacientes con cáncer de mama metastásico (71). En los ensayos clínicos realizados (71) no se ha visto beneficio en el uso de la vacuna de forma aislada, pero sí cuando se asocia a terapia hormonal, en cuyo caso hay un aumento en la supervivencia y en el tiempo hasta la progresión tumoral.

### 3.2.1.2. Vacunas celulares

Las vacunas de terapia celular se basan en la inoculación de células dendríticas con una acción anti-tumoral más específica. Esto se consigue mediante la presentación *ex vivo* de antígenos tumorales a dichas células dendríticas obtenidas del propio paciente con anterioridad (67). (Figura 20).



**Figura 20. Esquema de la obtención de vacunas basadas en células dendríticas.** Inicialmente un paciente con cáncer de mama dona una muestra de su sangre de la que se aíslan las células mononucleares (células dendríticas). A continuación esas células dendríticas se incuban en el laboratorio junto con moléculas de las células tumorales del paciente (neoantígenos). Una vez que las células dendríticas muestran en su superficie los antígenos tumorales son adecuadas para la vacunación. *Basado en Hundal J, Mardis ER. TheScientist.*

Lapuleucel-T es una vacuna de terapia celular que actúa contra HER2, probada en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico. En los estudios (72) se obtuvo

buena tolerancia de la vacuna y se observó una proliferación de los linfocitos T con capacidad anti-HER2.

Otra posible diana utilizada en vacunas de terapia celular es p53, un gen mutado hasta en el 33% de los tumores mamarios, que se asocia con una mayor agresividad y con peores tasas de supervivencia de las pacientes (66). Hasta ahora los estudios realizados en pacientes (73) (74) parecen obtener una respuesta positiva, pero aún están en fases iniciales de desarrollo.

En definitiva, si bien las vacunas contra el cáncer de mama se muestran prometedoras en los experimentos preclínicos y parecen ser seguras para los humanos, las respuestas clínicas por el momento son limitadas. Actualmente no se incluyen en las guías de tratamiento para el cáncer de mama pero su investigación y desarrollo continúa.

### **3.2.2. Inhibidores de los puntos de control inmunológico**

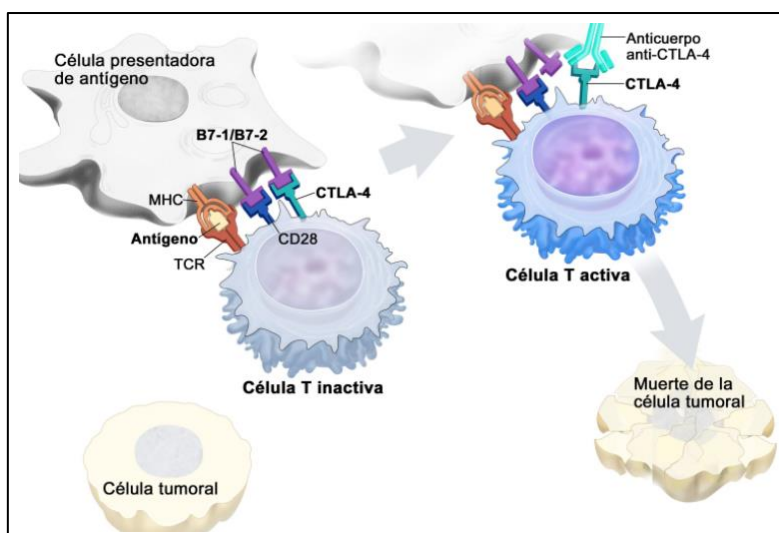
En algunas células del organismo, como las del sistema inmune, encontramos los denominados puntos de control inmunológico o *checkpoints* que son moléculas que de manera fisiológica generan señales inhibitorias en los linfocitos y resto de células inmunitarias con el fin de modular su actuación y evitar que su respuesta sea desproporcionada.

Como hemos comentado previamente, en el proceso de tumorigénesis algunas células cancerígenas adquieren la capacidad de inhibir el sistema inmune y escapar de su respuesta. Un mecanismo para lograr esto es el desarrollo de moléculas propias de los checkpoints. El objetivo de la inmunoterapia es desarrollar fármacos que bloqueen dichas moléculas y así disminuir las señales inhibitorias y obtener una respuesta linfocitaria mayor. Esta estrategia se ha desarrollado en ensayos clínicos sobre pacientes con diferentes tumores sólidos como el melanoma, el cáncer de vejiga, el cáncer de riñón, el cáncer de pulmón de células pequeñas o el cáncer de mama, y parece ser muy prometedora. Concretamente en el cáncer de mama se está investigando inhibir los siguientes *checkpoints*: antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), proteína 1 de muerte celular programada y su ligando (PD-1/PD-L1) y el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) (66).

#### **3.2.2.1. Inhibidores CTLA-4**

El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) es la primera molécula de punto de control inmune que se ha demostrado que mejora la inmunidad antitumoral cuando se inhibe (66). Se sabe que para la activación de las células T se requieren dos vías: la primera señal es el reconocimiento del antígeno por el receptor del linfocito T; y la segunda señal proviene de la combinación molecular de estímulo de B7 y CD28. CTLA-4 es un homólogo de CD28 que se une a B7 con una mayor afinidad y evita que las células T reciban esa segunda señal y por tanto que se activen.

Actualmente existen dos moléculas dentro de este grupo que están siendo estudiadas para su uso clínico en el cáncer de mama, ipilimumab y tremelimumab. Se tratan de dos anticuerpos monoclonales que se unen a CTLA-4 evitando la interacción con sus ligandos B7-1 y B7-2, y por tanto bloquean la inhibición de la célula T (figura 21).



**Figura 21. Esquema del mecanismo de acción de los inhibidores del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4).** Cuando el receptor de las células T (TCR) se une al antígeno y a las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en la célula presentadora de antígeno y CD28 se une a B7-1/B7-2 en la célula presentadora de antígeno, es posible que se active la célula T. Sin embargo, la unión de B7-1/B7-2 con CTLA-4 mantiene las células T inactivas de manera que no pueden destruir las células tumorales (panel izquierdo). El bloqueo de la unión de B7-1/B7-2 con CTLA-4 con un inhibidor de puntos de control (anticuerpo anti-CTLA-4) permite que la célula T se active y destruya las células tumorales (panel derecho). *Tomado de Instituto Nacional de Cáncer. Inhibidores de puntos de control inmunitario.*

El ipilimumab está aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico irresecable, y se está estudiando como terapia en otros tumores, como son el cáncer de mama, próstata, riñón, pulmón o linfoma, aunque por ahora de forma restringida en pacientes con estadio avanzado (66). Por otro lado, tremelimumab se encuentra aún en fases de desarrollo muy tempranas y se está evaluando en un estudio en fase I con pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos (76); los resultados parecen ser prometedores, y en un futuro podría ser una alternativa terapéutica.

Como punto en contra, decir que en esos ensayos se ha visto que los inhibidores de CTLA-4 causaron una serie de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y con un aumento desproporcionado de la activación de las células T, que incluyeron hipofisitis, tiroiditis, colitis, uveítis y hepatitis (67). Dependiendo del tipo y la severidad de la reacción adversa se puede valorar si es necesario suspender el inhibidor de CTLA-4 o si, por el contrario, puede mantenerse asociando fármacos sintomáticos, generalmente corticoides o inmunosupresores como ciclosporina, infliximab o micofenolato. Además, se ha comprobado que la administración de estos fármacos no va a interferir en la capacidad anti-tumoral del anticuerpo monoclonal (67).

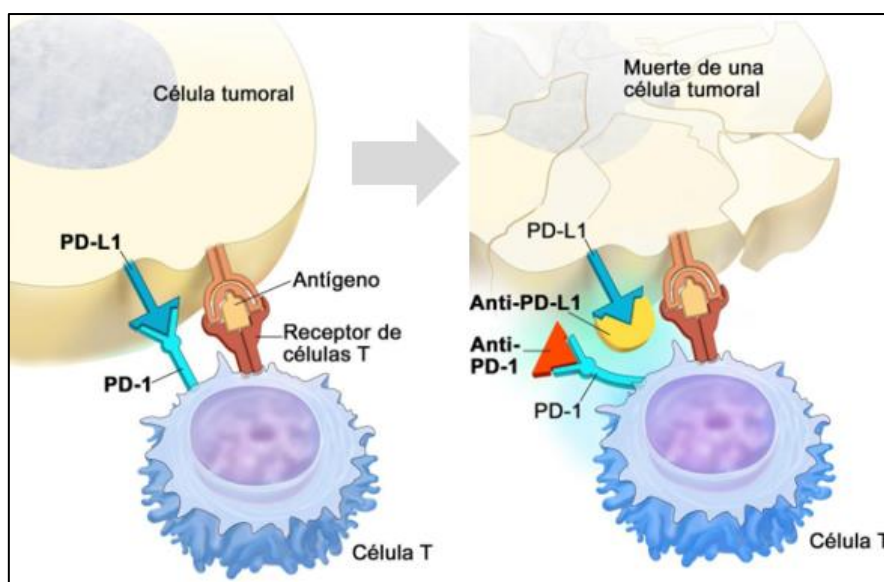
Después de todo, se requieren más investigaciones para determinar el perfil de seguridad del inhibidor de CTLA-4 y si el resultado sería sinérgico cuando se usa en combinación con otros agentes o puede ir acompañado de quimioterapia o radiación.

### 3.2.2.2. Inhibidores PD1/PD-L1

La proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) es un punto de control inmunológico, expresado en las células T activadas, que regula negativamente la

actividad de las mismas cuando se une a uno de sus ligandos, a saber, PD-L1. La expresión de PD-L1 en las células cancerosas aumenta su capacidad de invasión y promueve la tumorigénesis al reducir la sensibilidad de las células T que median la lisis. En el cáncer de mama, la expresión de PD-L1 se detecta en el 20-30% de los pacientes y se asocia con alto grado histológico, receptores hormonales negativos, HER2 negativo y Ki67 elevado (66). Curiosamente, PD-L1 también se asocia con la expresión del gen supresor de tumores homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) (49).

El beneficio clínico del inhibidor de PD-1 / PD-L1 está asociado con el nivel de expresión de PD-L1, aunque también hay estudios que han demostrado resultados clínicos en tumores negativos para PD-L1 (66). En diferentes ensayos clínicos se ha visto que el cáncer de mama metastásico responde al tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados que se dirigen a PD-L1 (atezolizumab y avelumab) y PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) (65). (Figura 22).



**Figura 22. Esquema del mecanismo de acción de los inhibidores de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1/PD-L1).** La unión de PD-L1 a PD-1 impide que la célula T destruya las células tumorales (panel izquierdo). El bloqueo de la unión de PD-L1 con PD-1 mediante un inhibidor de puntos de control inmunitario (anti-PD-L1 o anti-PD-1) permite que las células T se activen y destruyan las células tumorales (panel derecho). *Tomado de Instituto Nacional de Cáncer. Inhibidores de puntos de control inmunitario.*

Los anticuerpos monoclonales contra PD-L1 (atezolizumab y avelumab) se han estudiado como alternativa terapéutica en diversos tumores incluyendo los de origen mamario, con resultados prometedores (66). Se ha observado respuesta en todos los subtipos tumorales del cáncer de mama, aunque con una clara superioridad en caso del subtipo triple negativo. Es por esto que la mayoría de los ensayos clínicos activos actualmente se basan en pacientes con cáncer triple negativo (65). Además, se ha visto que la eficacia clínica es menor si los pacientes han recibido tratamiento quimioterápico previamente.

Nivolumab es el primer anticuerpo desarrollado contra PD-1 y está aprobado para el uso clínico en estadios metastásicos de cáncer de pulmón de célula no pequeña y melanoma

(65). Por otro lado, Pembrolizumab también ha obtenido la aprobación para su uso en dichos tumores y, además, ha mostrado posibilidades terapéuticas en ensayos con cáncer de mama (77). Se sigue investigando sus posibles aplicaciones en terapia adyuvante, neoadyuvante y en combinación con quimioterápicos; principalmente centrándose en tumores tipo triple negativo pues es en los que mayor efecto se espera (66).

Respecto a los efectos adversos se ha visto que estos anticuerpos parecen ser mejor tolerados, causando síntomas leves como náuseas, fatiga o reacciones secundarias a la infusión intravenosa del fármaco (65). Las reacciones asociadas con la activación desproporcionada del sistema inmune son menos intensas que con los inhibidores de CTLA-4; se cree que esto se debe a que PD-L1 se encuentra en menor número de células que CTLA-4, dado que solo se expresa en la inflamación activa. Quedando PD-L1 en las pacientes de cáncer de mama casi confinado a las células tumorales (66).

### 3.2.2.3. Terapia contra LAG-3

El gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) es un receptor del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II que se expresa en los linfocitos T activados, en las células dendríticas y en las células natural killer. Se ha visto que LAG-3 inhibe la activación, proliferación y homeostasis de las células T, de forma similar a CTLA-4 y PD-1, y desempeña un papel en la función supresora de las células T reguladoras (66). Además, se ha observado que participa en la maduración y activación de las células dendríticas (66).

Por estas características, se ha valorado LAG-3 como una posible diana de la inmunoterapia y se han comenzado estudios (78) con una combinación entre quimioterapia (Paclitaxel) e IMP321 (una forma soluble de LAG-3 que produce la activación de las células presentadoras de antígenos). El uso de esta combinación en mujeres con cáncer de mama metastásico induce un incremento significativo de las células presentadoras de antígeno activadas, así como, en el número de células natural killer y de linfocitos T CD8 positivos de memoria. Sin embargo, se deben completar más ensayos clínicos para valorar su introducción a la práctica clínica (66).

### **3.2.3. Anticuerpos bi-específicos**

La característica principal de los anticuerpos bi-específicos es que se pueden unir a dos dianas moleculares diferentes al mismo tiempo. Como se ha comentado previamente, para poder activarse, los linfocitos T necesitan unirse a un antígeno y además recibir señales estimuladoras. Los anticuerpos bi-específicos sintetizados contienen un brazo que se une al antígeno asociado al tumor (AAT), y otro brazo que se une al receptor activador del linfocito, de esta manera logran activar la respuesta citolítica del sistema inmune y destruir la célula tumoral (66).

Actualmente en el mercado hay disponibles anticuerpos bi-específicos para otros tipos de cáncer, concretamente Catumaxomab en el tratamiento de ascitis malignas y Blinatumomab en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. Para el cáncer de mama se han abierto diversas líneas de investigación, un ejemplo de ellos es Ertumaxomab, un anticuerpo bi-específico que se une simultáneamente al antígeno

HER2 en las células cancerosas y a la molécula linfocitaria CD3. Ertumaxomab todavía está en fases tempranas de desarrollo (estudios preclínicos y ensayo clínico en fase I) (79), pero los resultados son prometedores y se plantea que en el futuro pueda ser un tratamiento útil para cáncer de mama HER2 positivo en estadios avanzados o en estadios tempranos con resistencia a trastuzumab.

#### **3.2.4. Anticuerpos agonistas de moléculas estimulantes**

Además de los puntos de control inmunitarios que proporcionan una señal negativa para la activación de las células del sistema inmune, hay una serie de moléculas cuyo objetivo es regular al alza la función de las mismas.

Las moléculas agonistas en estudio más relevantes son OX34 (CD134), 4-1BB, y CD40. Todas ellas pertenecen a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) que es una molécula estimulante que se expresa en células inmunes activadas y linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), y cuya expresión puede incrementarse gradualmente tan pronto como las células T identifiquen sus antígenos.

Una de las técnicas de inmunoterapia más novedosas busca utilizar anticuerpos agonistas de estas moléculas que incrementen su acción y así fomentar las señales estimuladoras linfocitarias. Aunque todavía se encuentra en las primeras etapas de investigación (ensayos clínicos en fase I o II), los anticuerpos agonistas de moléculas estimulantes tienen un enorme potencial en el cáncer de mama (66).

#### **3.2.5. Conjugados anticuerpo-fármaco**

Los conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) se están desarrollando bajo la premisa de producir una mayor citotoxicidad con una reducción concomitante de los efectos adversos derivados de la quimioterapia. Los ADC son moléculas compuestas por un anticuerpo ligado a una carga útil de quimioterapia. Al desarrollar un conjugado debe tenerse en cuenta la relación fármaco-anticuerpo, ya que una carga útil de quimioterapia más alta por unidad de anticuerpo conduciría a una mayor eficacia antitumoral pero también a una mayor toxicidad (80).

Actualmente se están estudiando y desarrollando distintos conjugados y, de entre todos ellos, es de destacar Ado-trastuzumab emtansina por su uso en el cáncer de mama HER2 positivo metastásico. Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) es un inmunoconjugado de trastuzumab con un agente inhibidor de microtúbulos derivado de la toxina fúngica emtansina (DM1). Este inmunoconjugado tiene tres características: función anti-HER2 de trastuzumab, citotoxicidad inducida por DM1 y expresión específica de tejido (40).

Hasta la fecha, el estudio KAMILLA, un ensayo clínico en fase IIIb, (81) (82) es la cohorte más grande de pacientes tratados con T-DM1. De acuerdo con estudios aleatorizados previos, T-DM1 se ha considerado un régimen eficaz y tolerable para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, incluso en aquellos pacientes con metástasis cerebrales o con resistencia a trastuzumab (80). Este fármaco tiene un bajo riesgo de toxicidad, siendo la trombocitopenia el efecto adverso más común derivado de su uso.

Hoy en día el T-DM1 está aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo tanto en entornos metastásicos como adyuvantes si se observa enfermedad residual después del tratamiento neoadyuvante (83).

### **3.2.6. Limitaciones de la inmunoterapia**

La inmunoterapia ha revolucionado el paradigma de tratamiento de varios tumores. Si bien estos enfoques son prometedores en muchos tumores sólidos, el progreso de la inmunoterapia en el cáncer de mama ha sido difícil. Se han sugerido varias barreras para la eficacia, y actualmente existe evidencia que respalda el microambiente tumoral (MAT) como una consideración importante en la inmunoterapia del cáncer de mama (84).

El microambiente impide la correcta respuesta del sistema inmune contra el tumor de distintas formas; en primer lugar, el MAT presenta una barrera física constituida por el estroma y la matriz extracelular lo que supone un obstáculo físico para la infiltración de células T. Además, la vascularización patológica del tumor puede dificultar la infiltración adecuada de leucocitos, ya que las moléculas de adhesión y las quimiocinas presentes en la inflamación fisiológica pueden no estar disponibles. Además de las barreras físicas, la composición celular del MAT puede ser inmunosupresora, con un subconjunto de células T, macrófagos, células supresoras dendríticas y células derivadas de mieloides (MDSC) que mitigan el ataque. En el MAT, hay un estado antiinflamatorio, proangiogénico, de deposición de matriz y de remodelación tisular en el que las células adaptativas e innatas del nicho del tumor no pueden promover respuestas inmunes beneficiosas (84).

Actualmente hay estudios preclínicos y ensayos clínicos en curso para sortear este problema de dos formas importantes:

- **Modulación del MAT in situ:** consiste en utilizar un cebador para reprogramar el microambiente altamente inmunosupresor para que adopte un estado más proinflamatorio, mejorando así la presentación del antígeno tumoral y en consecuencia, la activación y respuesta por parte del sistema inmune tanto innato como adaptativo.
- **Selección de antígenos del MAT:** una estrategia adicional para la vacunación es utilizar antígenos derivados del microambiente del tumor en lugar de antígenos de las propias células tumorales. Una ventaja potencial de esta estrategia es que las células del MAT son probablemente más genómicamente estables que las propias células cancerígenas, que a menudo muestran déficits en la reparación del ADN.

Además, se está estudiando la combinación de terapias biológicas junto con quimioterapia o radioterapia con el objetivo de potenciar el efecto de la inmunoterapia y aumentar así la respuesta antitumoral.



Modality	Phase I	Phase II	Phase III	Approved?	Comment
CTLA-4	→			No	Minimal activity
PD-1/PD-L1	→			No	ORR <20% in TNBC; combinations being tested
Therapeutic vaccines	→		X	No	Negative randomized studies; combinations critical
Prevention vaccines	→			No	First-in-human studies underway
T-cell agonists	→			No	Unlikely to offer single-agent activity in breast cancer
Adoptive T cells	→			No	Initial CAR T-cell studies underway

**Figura 23. Resumen del estado de desarrollo de los ensayos de investigación en inmunoterapia contra el cáncer de mama.** Tomado de Vonderheide RH, Domchek SM, Clark AS. *Immunotherapy for Breast Cancer: What Are We Missing?*

### 3.3. Nuevas moléculas en estudio y ensayos clínicos

Dado que los fármacos quimioterapéuticos por sí solos no siempre son la mejor opción para el tratamiento del cáncer de mama, se deben encontrar otras alternativas terapéuticas. La colaboración entre la investigación y la clínica ha permitido el descubrimiento de nuevas terapias que han demostrado su eficacia para los pacientes con cáncer de mama; muchos de estos tratamientos, moléculas y asociaciones aún están bajo investigación, sin embargo pueden mostrar su efectividad en el futuro.

Se están desarrollando un sinnúmero de moléculas de manera que a continuación comentaremos algunas de las más relevantes y sus potenciales beneficios.

#### 3.3.1. Nuevos anticuerpos anti-HER2 y dianas terapéuticas

##### Neratinib

El neratinib es un inhibidor irreversible del dominio tirosín-quinasa de los receptores HER1, HER2 y HER4. Este anticuerpo es capaz de bloquear las vías de señalización intracelular (PI3K/AKT/mTOR y Ras/Raf/MEK/ERK) y de modular la progresión del ciclo celular al reducir la expresión de ciclina D1 y la fosforilación del gen de susceptibilidad al retinoblastoma. Además, es capaz de aumentar la expresión de p27 que es un inhibidor de la progresión del ciclo celular (49).

Se han publicado recientemente dos ensayos clínicos de fase III (85) (86) que investigan los beneficios de los tratamientos con neratinib. Los pacientes incluidos en ambos

estudios presentaban sobreexpresión de HER2 y habían recibido al menos un año de terapia con trastuzumab, sin recurrencia local ni metástasis. En ellos se vio que neratinib reduce significativamente el número de recurrencias a los dos y cinco años después de la inclusión; además fue más eficaz en pacientes con receptores hormonales positivos y juega un papel obvio en la situación adyuvante.

Dado que neratinib y trastuzumab tienen diferentes mecanismos de acción en la vía HER2, su combinación podría ser una estrategia sinérgica, como se evaluó en un estudio de fase I/II (87) en pacientes con cáncer de mama en estadios avanzados. Este ensayo demostró una tasa de reducción de la enfermedad del 27% en 45 pacientes con cáncer de mama metastásico con resistencia a trastuzumab. Además, no se registraron toxicidades limitantes de la dosis, siendo la diarrea el evento adverso más común (20%), seguido de neutropenia (9%) y deshidratación (2%). Todos estos efectos adversos fueron reversibles y controlables con reducción de la dosis, interrupción de la pauta y atención de apoyo adecuada.

En vista de estos resultados, podemos decir que neratinib juega un papel en los tratamientos adyuvantes y metastásicos, y los estudios de fase III muestran una mejora en la supervivencia libre de enfermedad para todos los pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan HER2; siendo esto último más pronunciado para los pacientes con expresión de receptores hormonales (49).

#### Afatinib

El afatinib es un anticuerpo monoclonal que inhibe irreversiblemente los receptores HER1, HER2 y HER4. Un estudio de fase II (88) en pacientes con enfermedad metastásica resistente a trastuzumab mostró una respuesta parcial en los casos de cáncer de mama HER2 positivo progresivo. Sin embargo, es necesario seguir investigando el carácter prometedor del afatinib como agente único o en combinación con otra terapia anti-HER2.

#### Pirotinib

El pirotinib es un inhibidor irreversible de la tirosín-quinasa de los receptores HER1, HER2 y HER4. Se une covalentemente a los sitios de unión del ATP en la región de la quinasa intracelular y, en consecuencia, inhibe la formación del homodímero de la familia HER, bloquea la activación de las vías de señalización posteriores e inhibe el crecimiento de las células tumorales. La supervivencia libre de progresión fue de hasta 18 meses, como se ve en los resultados clínicos de fase II (89).

#### Pazopanib

El hidrocloreuro de pazopanib es un nuevo anticuerpo con varias dianas terapéuticas. Actúa bloqueando el dominio tirosín-quinasa del receptor para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del receptor de citosinas c-kit; en consecuencia inhibe el crecimiento tumoral y la angiogénesis (40).

### **3.3.2. Otras moléculas prometedoras de la última década**

#### **Atezolizumab**

Hoy en día, los cánceres de mama triple negativos en estadio metastásico sólo se benefician de quimioterapia como arma terapéutica; de manera que, el siguiente objetivo, es la búsqueda de nuevas moléculas que permitan tener un mayor abanico de posibilidades terapéuticas.

Como ya se ha comentado en el apartado de inmunoterapia, el atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de ovario de hámster chino, que puede unirse a PD-L1 y bloquear su interacción con PD-1. Se ha visto que in vitro (90), atezolizumab potencia la toxicidad mediada por células T aumentando la apoptosis celular de una manera dependiente de la dosis solo en líneas celulares que sobreexpresan PD-L1. El atezolizumab también reduce la fosforilación de la quinasa de adhesión focal (FAK), inhibiendo así la invasión celular y la motilidad.

La eficacia de atezolizumab en el TNBC localmente avanzado o metastásico se ha evaluado en varios ensayos clínicos en fase I y III (91) (92) mostrando en todos ellos resultados prometedores. Se determinó que atezolizumab es eficaz sobre la supervivencia libre de enfermedad en el TNBC avanzado o metastásico (los resultados no son significativos para la supervivencia general); además, la respuesta con atezolizumab es mejor cuando se usa en asociación con Nab-Paclitaxel. Como efectos adversos se detectaron neuropatía periférica y neutropenia, aunque estos podrían atribuirse al paclitaxel.

Actualmente se están llevando a cabo numerosos estudios sobre el tratamiento adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano. Estos resultados preferiblemente deberán validarse en entornos adyuvantes, demostrando, por tanto, que esta molécula mejora la supervivencia libre de enfermedad. De manera similar, el uso de atezolizumab en entornos neoadyuvantes quizás podría permitir un aumento en la tasa de respuesta completa y, por lo tanto, aumentar la supervivencia sin recurrencia de enfermedad. Se están realizando numerosos estudios para abordar estas dos cuestiones.

#### **Palbociclib**

Alrededor del 80% de los cánceres de mama expresan receptores hormonales, sin embargo, menos del 10% de estos sobreexpresan HER2. La terapia endocrina reduce el tiempo de recaída y es también la referencia para la situación metastásica en aquellos pacientes con cánceres de mama con receptores hormonales positivos. A pesar de este tratamiento, muchos pacientes experimentarán recaídas durante o después de la terapia endocrina adyuvante (49).

Palbociclib es un inhibidor selectivo de las quinasas 4 y 6 dependientes de ciclina (CDK4/6), que son moléculas que, junto con el complejo ciclina-D1, participan en el inicio y la progresión del cáncer de mama. Este anticuerpo es capaz de regular la proliferación de células cancerosas con desfosforilación del gen del retinoblastoma y una disminución

en la expresión génica dependiente de E2F (necesario para la división y proliferación celular).

Los estudios preclínicos de palbociclib demostraron su capacidad para inhibir preferentemente el crecimiento de células de cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo, actuar sinérgicamente con antiestrógenos y revertir la resistencia endocrina.

Estos hallazgos han llevado al diseño de distintos ensayos clínicos en fase III (93) (94) en los que se evalúa la eficacia de palbociclib como adyuvante a otras terapias endocrinas en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RE+/HER2-. En dichos estudios se ha visto que la supervivencia libre de enfermedad es significativamente mayor en el grupo con palbociclib.

Actualmente palbociclib está aprobado como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos y HER2 negativo. Sin embargo, se deben realizar más estudios de fase III, incluidas cohortes más grandes con pacientes sin quimioterapia de primera línea. También queda por definir su papel en situación adyuvante o neoadyuvante para cánceres RE+/HER2- en estadio temprano, por lo que se están llevando a cabo más estudios al respecto.

## CONCLUSIONES

---

- El cáncer de mama es la neoplasia maligna más diagnosticada, por delante incluso del cáncer de pulmón, y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo.
- Desde un punto de vista clásico, el abordaje terapéutico de esta enfermedad se ha basado en la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia y/o terapias endocrinas.
- La hormonoterapia es clave en el tratamiento de los tumores de mama con receptores hormonales positivos, y está basada en compuestos que modulan la actividad estrogénica (SERM y SERD) o fármacos que disminuyen la producción de estrógenos endógenos (IA).
- Los tratamientos quimioterápicos han contribuido a reducir de forma sustancial la recurrencia y la mortalidad, sin embargo, los beneficios absolutos en pacientes con un riesgo bajo de recurrencia pueden no ser lo suficientemente importantes frente a los riesgos que conlleva. Los riesgos de la quimioterapia incluyen toxicidades agudas como náuseas, vómitos, alopecia y mielosupresión; además, a largo plazo se puede asociar con cardiotoxicidad, neuropatías o leucemias.
- Los tumores TNBC son un reto terapéutico debido a la falta de dianas contra las que se pueden dirigir las terapias; por definición, estos tumores no responden al tratamiento contra los receptores hormonales ni contra HER2. Actualmente, su tratamiento sistémico se limita al uso de quimioterapia fundamentalmente.
- Las nuevas tecnologías de alto rendimiento han logrado agregar información importante con respecto a las características moleculares y las alteraciones genéticas subyacentes al cáncer de mama, lo que ha permitido la investigación y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.
- En tumores HER2 positivos la asociación de Trastuzumab genera un mejor resultado terapéutico.
- Se están investigando moléculas muy prometedoras basadas en la inmunoterapia y se espera que en los próximos años, puedan formar parte del esquema terapéutico principal.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer [Online]. UpToDate. 2020 [citado Enero 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer?search=Pathology%20of%20breast%20cancer%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer?search=Pathology%20of%20breast%20cancer%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020 Jan;27(1):27-35.
3. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24:2206–2223.
4. Organización Mundial de la Salud Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. El Observatorio Global del Cáncer. Estadísticas 2020 [Online]. 2020 [citado Enero 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
5. Sistema Europeo de Información del Cáncer (European Cancer Information System, ECIS). Estimaciones de incidencia y mortalidad del cáncer 2020 [Online]. [Ecis.jrc.ec.europa.eu](http://ecis.jrc.ec.europa.eu). 2020 [citado Enero 2021].
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020 [Online]. [Seom.org](http://seom.org). 2020 [citado Enero 2021]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
7. Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Incidencia y mortalidad del cáncer de mama [Online]. [Geicam.org](http://geicam.org). 2018 [citado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/el-cancer-de-mama-se-puede-prevenir/incidencia-del-cancer-de-mama#:~:text=En%20Espa%C3%B1a%2C%20aproximadamente%20el%2030,de%201%20de%20cada%208.>
8. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer [Online]. UpToDate. 2020 [citado Enero 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=Clinical%20features,%20diagnosis,%20and%20staging%20of%20newly%20diagnosed%20breast%20cancer%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=Clinical%20features,%20diagnosis,%20and%20staging%20of%20newly%20diagnosed%20breast%20cancer%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
9. Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women [Online]. UpToDate. 2020 [citado Enero 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?search=Factors%20that%20modify%20breast%20cancer%20risk%20in%20women%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?search=Factors%20that%20modify%20breast%20cancer%20risk%20in%20women%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

10. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:9-29.
11. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997 Jan;8(1):65-72.
12. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007 Sep 29;335(7621):651.
13. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013 Dec;88(6):678-83.
14. Bartz DA, Roe A, Douglas PS. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns [Online]. UpToDate. 2020 [citado Enero 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns?sectionName=Breast%20cancer&topicRef=792&anchor=H1871638400&source=see\\_link#H1871638400](https://www.uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns?sectionName=Breast%20cancer&topicRef=792&anchor=H1871638400&source=see_link#H1871638400)
15. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;216(6):580.
16. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC (2011) Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 306:1884–1890.
17. Schernhammer E.S., Kroenke C.H., Laden F., Hankinson S.E. (2006). Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 17(1): 108-111.
18. Zubidat A.E., Haim A. (2017). Artificial light-at-night - a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol*. 28(4): 295-313.
19. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Madrid: SEGO; Junio 2017.
20. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30 (8):1194-1220.
21. Ponce S, Ciruelos EM, Echarri MJ, Pernaut C. Guía OncoSur de Cáncer de mama. Madrid: Arán Ediciones, S.L; 2020.

22. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
23. Brock RC. The life and work of Sir Astley Cooper. Annals of the Royal College of Surgeons of England vol. 44,1 (1969): 1-18.
24. Schinzinger A. Die ersten 25 Jahre der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. 1923. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
25. Beatson G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet 1896; pp. 162-165.
26. Boyd S. Remarks on oophorectomy in the treatment of cancer of the breast. Br Med J 1899; 1: págs. 257-262.
27. Huggins C, Doa TLY. Adrenalectomy and oophorectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast. JAMA 1953; 151: pp. 1388.
28. Dodds E, Lawson W, Noble R. Biological effects of the synthetic oestrogen substance 4:4-dihydroxy a beta-diethylstilbene. Lancet 1938; i: pp. 1398.
29. Haddow A, Watkinson JM, Paterson E, Koller PC. Influence of synthetic oestrogens on advanced malignant disease. Br Med J 1944; 2: pp. 393-398.
30. Jensen EV, and Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. Recent Prog Horm Res 1962; 18: pp. 387-414.
31. McGuire WL, De La Garza M. Similarity of estrogen receptors in human and rat mammary carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1973; 36: pp. 548-552.
32. Horowitz KB. Progesterone receptors and hormone dependent breast cancer, doctoral dissertation. Dallas: University of Texas Southwestern Medical School, 1975.
33. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. Pharmacology & Therapeutics. Elsevier; 2018. Páginas 1-24.
34. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med 2011; 364: pp. 2381-2391.
35. Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. Clin Interv Aging. 2014;9 1437-1452.
36. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013; 381(9869): pp. 805-816.



37. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. *Clinical Oncology*, Volume 29 (10) 2017, 642-652.
38. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019; 393:1440-52.
39. Mayer IA. Systemic treatment for metastatic breast cancer: General principles. [Online]. UpToDate. 2021 [citado Enero 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-metastatic-breast-cancer-general-principles?search=Systemic%20treatment%20for%20metastatic%20breast%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-metastatic-breast-cancer-general-principles?search=Systemic%20treatment%20for%20metastatic%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
40. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019 Sep 13;4:34.
41. Hussain Y. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res. Treat*. 2019;175:239–246.
42. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Sep 21;382(9897):1021-8.
43. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461-71.
44. O'Donovan N, Byrne AT, O'Connor AE, McGee S, Gallagher WM, Crown J. Synergistic interaction between trastuzumab and EGFR/HER-2 tyrosine kinase inhibitors in HER-2 positive breast cancer cells. *Invest New Drugs*. 2011 Oct;29(5):752-9.
45. Cetin B, Benekli M, Oksuzoglu B, Koral L, Ulas A, Dane F, Turker I, Kaplan MA, Koca D, Boruban C, Yilmaz B, Sevinc A, Berk V, Isikdogan A, Uncu D, Harputluoglu H, Coskun U, Buyukberber S. Lapatinib plus capecitabine for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a review of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) experience. *Onkologie*. 2012;35(12):740-5.
46. Marra A, Trapani D, Viale G, Criscitiello C, Curigliano G. Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies. *NPJ Breast Cancer*. 2020 Oct 16;6:54.

47. Perez EA. New treatment strategies in the management of breast cancer. *EJC Suppl.* 2011;9(2):22–9.
48. Cozzi A, Magni V, Zanardo M, Sardanelli F. Do we still need breast cancer screening in the era of targeted therapies and precision medicine? *Insights Imaging.* 2020 Sep 25;11(1):105.
49. Foulon A, Theret P, Rodat-Despoix L, Kischel P. Beyond Chemotherapies: Recent Strategies in Breast Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2020 Sep 16;12(9):2634.
50. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul;379(2):111-21.
51. Ramsey SD, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Tunis S, Baker L, Crowley J, Deverka P, Veenstra D, Hortobagyi GN. Integrating comparative effectiveness design elements and endpoints into a phase III, randomized clinical trial (SWOG S1007) evaluating oncotypedX-guided management for women with breast cancer involving lymph nodes. *Contemp Clin Trials.* 2013 Jan;34(1):1-9.
52. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, et al; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):717-29.
53. Krop I, Ismaile N, Andre F, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017;35(24):2838-47.
54. Curigliano G, Burstein J, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early stage breast cancer: The St.Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early BreastCancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700-12.
55. Soliman H, Shah V, Srkalovic G, Mahtani R, Levine E, Mavromatis B, Srinivasiah J, Kassar M, Gabordi R, Qamar R, Untch S, Kling HM, Treece T, Audeh W. MammaPrint guides treatment decisions in breast Cancer: results of the IMPACt trial. *BMC Cancer.* 2020 Jan 31;20(1):81.
56. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2 negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res.* 2011;17(18):6012-20.
57. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5222-32.

58. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T, et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res.* 2012;15;18(16):4465-72.
59. Pérez EA, Ballman KV, Mashadi-Hosseini A, Tenner KS, Kachergus JM, Norton N, et al. Intrinsic subtype and Therapeutic Response Among HER2 Positive Breast Tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(2).
60. Lluch A, Sabadell MD, Izquierdo M, Prats M, Modolell A, y colaboradores. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama: una visión evolutiva de la morfología a la genética. [Online]. 2017 [citado Abril 2021]. Disponible en: <https://www.sespm.es/wp-content/uploads/2018/06/MONOGRAFIA-SESPM-2017-Ebook.pdf>
61. Foekens JA, Look MP, Peters HA, et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI.1: predictors of response to tamoxifen therapy in recurrent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(10):751-6.
62. Thompson C, Vetter M, Schmidt M, et al. ASCO-recommended prognostic factors uPA/PAI-1 in node negative (N0) breast cancer patients compared to clinicopathological risk assessment within the NNBC 3-Europe trial. *J Clin Oncol* 2009;27:15.
63. Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(12):913-20.
64. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50.
65. Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2018 Feb 1;24(3):511-520.
66. Yu LY, Tang J, Zhang CM, Zeng WJ, Yan H, Li MP, et al. New Immunotherapy Strategies in Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2017; 14(68).
67. Tan TJ, Chan JJ, Kamis S, Dent RA. What is the role of immunotherapy in breast cancer? *Chin Clin Oncol.* 2018 Apr;7(2):13.
68. Makhoul I, Atiq M, Alwbari A, Kieber-Emmons T. Breast Cancer Immunotherapy: An Update. *Breast Cancer (Auckl).* 2018 May 30;12:1178.
69. Hundal J, Mardis ER. TheScientist. [Online]; 2019 [citado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.the-scientist.com/features/personalized-cancer-vaccines-in-clinical-trials-66075>

70. Peoples GE, Holmes JP, Hueman MT, et al. Combined clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine for the prevention of recurrence in high-risk breast cancer patients: U.S. Military Cancer Institute Clinical Trials Group study I-01 and I-02. *Clin Cancer Res* 2008;14:797-803.
71. Ibrahim, N.K.; Murray, J.L.; Zhou, D.; Mittendorf, E.A.; Sample, D.; Tautchin, M.; Miles, D. Survival advantage in patients with metastatic breast cancer receiving endocrine therapy plus sialyl TN-KLH vaccine: Post Hoc analysis of a large randomized trial. *J. Cancer* 2013, 4, 577–584.
72. Park JW, Melisko ME, Esserman LJ, Jones LA, Wollan JB, Sims R. Treatment with autologous antigen-presenting cells activated with the HER-2 based antigen lapuleucel-T: Results of a phase I study in immunologic and clinical activity in HER-2 overexpressing breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 3680–3687.
73. Met O, Balslev E, Flyger H, Svane IM. High immunogenic potential of p53 mRNA-transfected dendritic cells in patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011, 125, 395–406.
74. Svane IM, Pedersen AE, Johansen JS, Johnsen HE, Nielsen D, Kamby C, Ottesen S, Balslev E, Gaarsdal E, Nikolajsen K, et al. Vaccination with p53 peptide-pulsed dendritic cells is associated with disease stabilization in patients with p53 expressing advanced breast cancer; monitoring of serum YKL-40 and IL-6 as response biomarkers. *Cancer Immunol. Immunother.* 2007, 56, 1485–1499.
75. Instituto Nacional de Cáncer (NCI). Inhibidores de puntos de control inmunitario. [Online]. 2019 [citado Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/inhibidores-de-puntos-de-control>
76. Vonderheide RH, Lorusso PM, Khalil M, et al. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells. *Clin Cancer Res* 2010;16:3485-94.
77. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib keynote-012 study. *J Clin Oncol* 2016;34:2460-7.
78. Brignone C, Gutierrez M, Mefti F, Brain E, Jarcau R, Cvitkovic F, et al. First-line chemoimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: Combination of paclitaxel and IMP321 (Lag-3IG) enhances immune responses and antitumor activity. *J. Transl. Med.* 2010, 8, 71–81.
79. Haense N, Atmaca A, Pauligk C, Steinmetz K, Marmé F, Haag GM, Rieger M, Ottmann OG, Ruf P, Lindhofer H, Al-Batran SE. A phase I trial of the trifunctional anti Her2 × anti CD3 antibody ertumaxomab in patients with advanced solid tumors. *BMC Cancer.* 2016 Jul 7;16:420.

80. Costa RLB, Czerniecki BJ. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond. *NPJ Breast Cancer*. 2020;6:10. Published 2020 Mar 12.
81. Montemurro F, Ellis P, Anton A, Wuerstlein R, Delaloge S, Bonnetterre J, Quenel-Tueux N, Linn SC, Irahara N, Donica M, Lindegger N, Barrios CH. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: Primary results from the KAMILLA study cohort 1. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;109:92-102.
82. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, Hatschek T, Kelly CM, Peña-Murillo C, Yilmaz M, Donica M, Ellis P. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1350-1358.
83. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617-628.
84. Gordon B, Gadi VK. The Role of the Tumor Microenvironment in Developing Successful Therapeutic and Secondary Prophylactic Breast Cancer Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2020 Sep 14;8(3):529.
85. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, Robert NJ, Silovski T, Gokmen E, Von Minckwitz G, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016, 17, 367–377.
86. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, Von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017, 18, 1688–1700.
87. Blackwell KL, Zaman K, Qin S, Tkaczuk KHR, Campone M, Hunt D, Bryce R, Goldstein LJ; 202 Study Group. Neratinib in Combination With Trastuzumab for the Treatment of Patients With Advanced HER2-positive Breast Cancer: A Phase I/II Study. *Clin Breast Cancer*. 2019 Apr;19(2):97-104.
88. Lin NU, Winer EP, Wheatley D, Carey LA, Houston S, Mendelson D, Munster P, Frakes L, Kelly S, Garcia AA, Cleator S, Uttenreuther-Fischer M, Jones H, Wind S, Vinisko R, Hickish T. A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jun;133(3):1057-65.
89. Ma F, Ouyang Q, Li W, Jiang Z, Tong Z, Liu Y, Li H, Yu S, Feng J, Wang S, Hu X, Zou J, Zhu X, Xu B. Pyrotinib or Lapatinib Combined With Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Prior Taxanes, Anthracyclines, and/or Trastuzumab: A Randomized, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 10;37(29):2610-2619.

90. Mohan N, Hosain S, Zhao J, Shen Y, Luo X, Jiang J, Endo Y, Wu WJ. Atezolizumab potentiates Tcell-mediated cytotoxicity and coordinates with FAK to suppress cell invasion and motility in PD-L1(+) triple negative breast cancer cells. *Oncoimmunology* 2019.
91. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): Updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020, 21, 44–59.
92. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang CW, Zhang W, Iizuka K, et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer with 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019, 5, 334–342.
93. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015, 16, 25–35.
94. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 1925–1936.
95. Vonderheide RH, Domchek SM, Clark AS. Immunotherapy for Breast Cancer: What Are We Missing? *Clin Cancer Res.* 2017 Jun 1;23(11):2640-2646.